



Applications de la modélisation mathématique à l'optimisation des traitements chimiothérapeutiques des gliomes de bas-grade

Pauline Mazzocco

► To cite this version:

Pauline Mazzocco. Applications de la modélisation mathématique à l'optimisation des traitements chimiothérapeutiques des gliomes de bas-grade. Equations aux dérivées partielles [math.AP]. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. NNT : 2015GREAM022 . tel-01235541

HAL Id: tel-01235541

<https://theses.hal.science/tel-01235541>

Submitted on 30 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Mathématiques appliquées**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Pauline MAZZOCCO

Thèse dirigée par **Benjamin RIBBA**, co-encadrée par **François DUCRAY** et **Adeline LECLERCQ-SAMSON**
préparée au sein d'**Inria Grenoble**
dans l'**École Doctorale MSTII**

Applications de la modélisation mathématique à l'optimisation des traitements chimiothérapiques des gliomes de bas-grade

Thèse soutenue publiquement le **30 septembre 2015**,
devant le jury composé de :

Pr Michel TOD

Professeur à l'Université de Lyon 1, Président du jury

Pr Paolo MAGNI

Professeur à l'Université de Pavie, Rapporteur

Dr Florence HUBERT

Maître de Conférence à l'Université de Marseille, Rapporteur

Dr Laurent PUJO-MENJOUET

Maître de Conférence à l'Université de Lyon 1, Examineur

Dr Pascal GIRARD

Chercheur à Merck, Examineur

Dr Benjamin RIBBA

Chargé de Recherche à Inria Grenoble, Directeur de thèse

Dr François DUCRAY

Maître de Conférence à l'Université de Lyon 1, Co-encadrant de thèse

Pr Adeline LECLERCQ-SAMSON

Professeur à l'Université de Grenoble, Co-encadrante de thèse



« Les mathématiques sont le langage de l'Univers. »

Galilée

A mes parents,

A Alexandre

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui m'ont entourée durant ces trois années de thèse, qui m'ont aidée et soutenue.

I first would like to thank **Pr. Paolo Magni** who agreed to review this thesis (in french!). Many thanks for the meetings during the summer schools in Grenoble, and thank you very much for showing an interest in my work. I do not really know how to speak Italian, but *Grazie mille !*

Un grand merci également au **Dr. Florence Hubert** qui a, elle aussi, accepté la lourde tâche d'être rapporteur de ma thèse. Merci pour l'attention portée à mes travaux, notamment lors de ma présentation au sein de votre équipe de recherche à Marseille, et durant le CANUM.

Je voudrais ensuite remercier les **Drs. Laurent Pujo-Menjouet** et **Pascal Girard**, et le **Pr. Michel Tod**, pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Un remerciement plus particulier à Laurent, grâce à qui j'ai découvert la modélisation en biomathématiques, et qui m'a encouragée à poursuivre ma formation en thèse.

Je remercie également **Benjamin Ribba**, mon directeur de thèse, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Merci de m'avoir fait confiance pour cette thèse, de m'avoir encouragée et soutenue, et de m'avoir fait bénéficier de tes connaissances et de tes compétences.

Un très sincère remerciement à **François Ducray**, qui m'a encadrée durant ces trois années de thèse. Merci François pour tous tes conseils et tes remarques, qui m'ont permis de faire le pont entre les mathématiques et les applications cliniques. Merci d'avoir pris du temps pour m'aider dans la réalisation des différents projets, et dans l'écriture des articles.

J'aimerais aussi remercier très sincèrement **Adeline Leclercq-Samson** qui m'a énormément aidée et qui a (pratiquement) endossé le rôle de directeur de thèse durant cette dernière année. Merci Adeline d'avoir été là pour la réalisation du dernier projet, mais également merci pour toutes les relectures et corrections de ce manuscrit.

Merci à toute **l'équipe Numed**, et notamment à **Emmanuel Grenier** et **Vincent Calvez** de m'avoir accueillie cette dernière année au sein de l'ENS.

Mes remerciements vont également à **Sylvie Boyer**, sans qui les questions administratives, missions, ... auraient été beaucoup plus compliquées à régler.

Je remercie très sincèrement **Noélie Collu**, pour l'appréciable soutien moral que tu m'as apporté au cours de cette dernière année. J'espère que d'autres doctorants pourront bénéficier à leur tour de ton aide.

Ces trois années de thèse n'auraient pas été les mêmes sans mes collègues de bureau. Tout d'abord **Shelby** et **Nuria**, avec qui j'ai eu le plaisir de partager un bureau à Grenoble. Merci pour toutes ces discussions, potins, rires, ... J'envie vos prochain(e)s co-bureaux ! Un grand merci à **Aziz** bien sûr, mon co-PhD, pour ta bonne humeur, ton soutien et tes encouragements ! J'espère que ta fin de thèse se passera le mieux possible ! Et pour finir, merci à **Edouard**, avec qui j'ai partagé le bureau à Lyon. Merci pour ton aide précieuse sur le dernier projet, et merci pour ta bonne humeur et ton soutien. Je remercie également **Célia**, qui n'a pas souvent partagé mon bureau mais avec qui j'ai travaillé sur les premiers projets de ma thèse.

Je profite de cette page pour remercier également toutes les personnes qui se sont intéressées à mes travaux de recherche, et que j'ai rencontrées et croisées aux détours d'une conférence ou d'une école d'été.

Bien évidemment, je ne pourrais pas conclure cette page de remerciements sans citer les personnes qui m'ont soutenue et aidée sur le plan personnel. Sans vous, ces trois années auraient été beaucoup plus compliquée, et je vous dois beaucoup.

Je remercie tout d'abord **mes parents** pour m'avoir toujours encouragée, tout au long de mon parcours. Merci de m'avoir soutenue, aidée, réconfortée quand j'en avais besoin. Merci d'avoir toujours été à mes côtés et de mon côté. Merci aussi pour votre aide logistique plus que précieuse lors des déménagements ... !

Je remercie également **mes frère et sœurs, beaux-frères et belle-sœur** pour leur soutien tout au long de ces trois ans (et même avant). Chacun à votre façon, vous avez réussi à me

redonner du courage quand j'en avais besoin, et vous avez toujours cru en moi. Merci aussi à **mes neveu et nièces**, qui sans s'en rendre compte, m'ont apporté beaucoup de joie.

Merci à **Cécilia, Johanna et Marion**, qui me font l'honneur de leur amitié. Merci pour ces soirées de bavardages infinis, merci pour vos encouragements, pour votre soutien et votre confiance en moi.

Merci à **Julie, Charles, Amélie, Charlie, Adeline et Nicolas**, mes copains de fac, pour les soirées/journées retrouvailles (trop peu nombreuses), où je vous écoute raconter vos anecdotes de professeurs ...!

Mes remerciements les plus chaleureux vont à **Alexandre**, qui m'a soutenue, encouragée et supportée durant trois ans, malgré la distance, malgré mon humeur difficile après une journée de travail, malgré mon stress très présent. Alexandre je te remercie pour tout ce que tu as fait pour m'aider à arriver à finir ces travaux de thèse et ce manuscrit. Je te dois énormément.

Merci encore à toutes les personnes qui m'ont entourée pendant ces trois années de thèse. Merci de m'avoir cru capable d'arriver au bout de ce projet.

Merci finalement **aux courageux lecteurs**, qui s'intéressent à ce travail de thèse.

Bonne lecture ... !

RESUME

Applications de la modélisation mathématique à l'optimisation des traitements chimiothérapiques des gliomes de bas-grade

Les gliomes des bas-grade sont des tumeurs cérébrales lentement évolutives, affectant principalement les jeunes adultes, qui peuvent rester des années sans symptôme. Les patients peuvent être opérés, ou traités par radiothérapie ou chimiothérapie, avec deux thérapies possibles : le PCV et le témozolomide (TMZ).

Nous souhaitons montrer dans ces travaux de thèse que la modélisation mathématique, à travers l'approche de population, peut permettre l'amélioration des traitements en termes de durée et d'amplitude de décroissance pour les gliomes de bas-grade traités par chimiothérapie (PCV et TMZ).

Dans un premier temps, nous nous concentrons sur la possibilité de modifier le protocole d'administration du PCV, au niveau de la population, afin de prolonger la durée de décroissance tumorale. Nous concluons qu'espacer les cycles de traitement permet de repousser de manière significative le moment de recroissance de la tumeur.

Dans un second temps, nous étudions l'évolution des gliomes de bas-grade traités par TMZ. Sur la base des données de tailles tumorales de 77 patients, ainsi que d'informations génétiques, nous développons un modèle K-PD à effets mixtes permettant de décrire la dynamique tumorale avant, et suite au traitement. Nous évaluons ensuite les capacités du modèle à prédire la durée et l'amplitude de la réponse tumorale, à partir de mesures précoces de tailles de la tumeur ainsi que des informations génétiques. Ces prédictions pourraient être utilisées pour aider les cliniciens à déterminer si le traitement doit être prolongé ou non, pour un patient donné.

Enfin, nous nous intéressons plus particulièrement au phénomène de résistance au traitement par TMZ. A partir des mêmes données de tailles tumorales que précédemment, nous construisons un modèle PK-PD à effets mixtes décrivant l'apparition des cellules résistantes au sein de la tumeur. Ce modèle reproduit plus précisément l'évolution du TMZ dans l'organisme et son impact sur la tumeur. Il est utilisé pour optimiser le protocole thérapeutique au niveau individuel. A l'aide d'un algorithme d'optimisation, nous déterminons l'intervalle entre chaque cycle et la dose à administrer afin de prolonger la durée de décroissance tumorale tout en limitant l'émergence de résistance. Les protocoles ainsi optimisés sont évalués à l'aide d'une approche stochastique, permettant de tester la robustesse du modèle et de l'optimisation.

A travers les différents travaux de cette thèse, nous montrons l'utilité de la modélisation mathématique pour aider à l'amélioration des traitements chimiothérapiques pour les patients souffrant de gliomes de bas-grade. Nous croyons que ces résultats peuvent être transposés à d'autres types de cancers.

Mots clés : modélisation mathématique, gliomes de bas-grade, approche de population, modèle à effets mixtes, optimisation des protocoles thérapeutiques, PCV, témozolomide, modèle d'évolution tumorale, modélisation de la résistance

ABSTRACT

Applications of mathematical modeling for optimization of chemotherapy delivery protocols, to treat low-grade glioma patients

Low-grade gliomas are slow-growing brain tumors, mainly affecting young adults who may remain without any symptoms for years. Patients can undergo surgery, or receive radiotherapy or chemotherapy with two different treatments: PCV or temozolomide (TMZ).

In our different projects, we aim to show that mathematical modeling, and population approach, can allow to improve treatments, in terms of response duration and amplitude, for low-grade gliomas treated with chemotherapy (PCV and TMZ).

In a first part, we focus on the possibility to modify PCV administration protocol, on a population level, to prolong tumor decrease duration. We claim that prolonging time interval between cycles enables us to significantly postpone the time to tumor regrowth.

In a second part, we study the evolution of low-grade gliomas treated with TMZ. We analyze tumor size observations of 77 low-grade glioma patients, as well as genetic information, to develop a K-PD mixed-effects model describing tumor dynamics before and after treatment onset. We then evaluate model capacity to predict tumor response duration and amplitude, on the base of early tumor sizes and genetic information. These predictions could be used to help clinicians to determine if they should prolong the treatment or not, for a given patient.

In a last part, we more particularly focus on the phenomenon of resistance to TMZ. We build a PK-PD mixed-effects model describing the emergence of resistant tumor cells, using the same tumor size observations as previously. This model more accurately reproduces the evolution of TMZ in the body and its effect on the tumor. It is then used to optimize TMZ therapeutic protocol, on an individual level. Using an optimization algorithm, we determine the time interval between TMZ cycles, and the dose to administer, to prolong tumor decrease duration while limiting the emergence of resistance. The optimized protocols are evaluated with a stochastic approach, allowing to test the robustness of the model and the optimization.

Through these different projects, we show the utility of mathematical modeling to help to improve chemotherapy treatments of low-grade glioma patients. We believe that these results could be transposed to other types of cancers.

Keywords: mathematical modeling, low-grade gliomas, population approach, mixed-effects model, optimization of therapeutic protocols, PCV, temozolomide, tumor dynamics modeling, resistance modeling

LISTE DES PUBLICATIONS

Pauline Mazzocco, Célia Barthélémy, Gentian Kaloshi, Marc Lavielle, Damien Ricard, Ahmed Idbaih, Dimitri Psimaras, Marie-Aline Renard, AgustiAlentorn, Jérôme Honnorat, Jean-Yves Delattre, François Ducray, Benjamin Ribba.

Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics.

Accepté pour publication à *Clinical Pharmacology & Therapeutics: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2015

Pauline Mazzocco, Jérôme Honnorat, François Ducray, Benjamin Ribba.

Increasing the time interval between PCV chemotherapy cycles as a strategy to improve duration of response in low-grade gliomas : results from a model-based clinical trial simulation.

Soumis à *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015

LISTE DES COMMUNICATIONS

Communications orales :

Pauline Mazzocco, Célia Barthélémy, Marc Lavielle, François Ducray, Benjamin Ribba.

A mixed-effect modeling framework to personalize treatment of low-grade glioma patients.

23rd PAGE Meeting - Oral Clinical Applications, Abstract 3020, June 2014, Alicante, Spain

Pauline Mazzocco, Célia Barthélémy, Marc Lavielle, François Ducray, Benjamin Ribba.

Mixed-effect modeling frameworks to optimize treatment of low-grade glioma patients, on population and individual levels.

1st International Workshop on Dose Optimization Strategies for Targeted Drugs, Focus on Oncolytics, Abstract 12, March 2015, Amsterdam, the Netherlands

Pauline Mazzocco, Edouard Ollier, François Ducray, Adeline Leclercq-Samson.

Modeling the emergence of resistance in low-grade glioma patients treated with temozolomide, and simulations using a stochastic approach.

24th PAGE Meeting - Oral Drug/Disease modelling, Abstract 3461, June 2015, Hersonissos, Crete, Grece

Communications affichées :

Pauline Mazzocco, François Ducray, Jérôme Honnorat, Emmanuel Grenier, Benjamin Ribba.

Modeling tumor growth and long-term clinical outcome in low-grade glioma patients.

22nd PAGE Meeting - Poster Oncology, Abstract 2936, June 2013, Glasgow, Scotland

Pauline Mazzocco, Célia Barthélémy, Marc Lavielle, François Ducray, Benjamin Ribba.

Model-based personalized temozolomide delivery in low-grade glioma patients.

CANUM 2014, Poster session 2, Avril 2014, Carry-le-Rouet, France

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Dynamique tumorale des 21 patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV (Peyre et al. 2010).	21
Figure 2 : Dynamique tumorale des 77 patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par TMZ..	23
Figure 3 : Illustration des différentes dynamiques observées dans la population..	23
Figure 4 : Répartition des tumeurs gliales selon les caractéristiques des tissus (Ostrom et al. 2014)...	26
Figure 5 : Evolution d'un gliome de bas-grade traité par PCV (Peyre et al. 2010).	31
Figure 6 : Modèle PK pour le témozolomide	43
Figure 7 : Illustration des différents types de variabilité observés au sein d'une population	66
Figure 8 : Profil typique et variabilité inter-individus chez des patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV	74
Figure 9 : Profils individuels de patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV.	75
Figure 10 : Modélisation de la croissance et de l'effet du traitement pour les gliomes de bas-grade ...	79
Figure 11 : Impact du terme de résistance sur les simulations individuelles.....	95
Figure 12 : Effet des mutations génétiques sur la dynamique de population	97
Figure 13 : Application de la prédiction tumorale pour déterminer la durée optimale du traitement par TMZ.	99
Figure 14 : Evolution de la taille tumorale pour trois patients particuliers.	121
Figure 15 : Modèle d'émergence de la résistance pour les gliomes de bas-grade traités par TMZ.....	124
Figure 16 : Prédictions versus observations	127
Figure 17 : NPDE en fonction des prédictions obtenues avec le modèle de population	127
Figure 18 : Prédictions individuelles pour trois patients particuliers	129
Figure 19 : Evolution de la taille tumorale du patient 35 sous différents protocoles d'administration du TMZ..	134
Figure 20 : Evaluation du protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique pour le patient 35	135
Figure 21 : Evolution de la taille tumorale du patient 49 sous différents protocoles d'administration du TMZ..	137
Figure 22 : Evaluation du protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique pour le patient 49.	138
Figure 23 : Evolution de la taille tumorale du patient 44 sous différents protocoles d'administration du TMZ..	139
Figure 24 : Evaluation du protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique pour le patient 44.	140

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification histologique des gliomes diffus (adapté de Ricard et al. 2012).....	26
Tableau 2 : Récapitulatif des différentes études de l'efficacité du TMZ (Alberta Health Services 2012)	32
Tableau 3 : Caractéristiques du critère RANO pour l'évaluation des gliomes de bas-grade (Van den Bent et al. 2011)	36
Tableau 4 : Estimations des paramètres du modèle d'émergence de résistance..	126

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	17
I- CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA THESE.....	18
1- Objectifs de la thèse	18
2- Les données disponibles	20
II- DESCRIPTION DES GLIOMES	24
1- Description générale.....	24
2- Les gliomes de bas-grade	27
III- ETUDE PAR LA MODELISATION DE L'EFFICACITE D'UN MEDICAMENT	35
1- Evaluation de l'efficacité d'un médicament au cours du développement pharmaceutique...	35
2- Intérêt de la modélisation dans le développement du médicament	38
3- Exemples d'application de la modélisation et de la simulation en oncologie	39
IV- MODELISATION TUMORALE.....	42
1- Modélisation en pharmacométrie	42
2- Modélisation de l'évolution tumorale	45
3- Modélisation de l'émergence de résistance	52
4- Modélisation des gliomes de bas-grade.....	60
V- ANALYSE PAR APPROCHE DE POPULATION	66
1- Définition	66
2- Modèles à effets mixtes	67
3- Estimation paramétrique.....	69
4- Applications de cette approche en cancérologie	73
COMMENT MODIFIER LE PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU PCV	76
I- RESUME	77
II- MANUSCRIT	82
PREDICTION ET PERSONNALISATION DU TRAITEMENT PAR TMZ.....	93
I- RESUME	94
II- PUBLICATION	102
MODELISATION DE LA RESISTANCE AU TMZ.....	118
I- RESUME	119
1- Construction du modèle EDO	121
2- Optimisation du protocole d'administration du TMZ	129
3- Résultats	133
4- Conclusion et perspectives	140

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	143
I- DISCUSSION GENERALE	144
II- PERSPECTIVES	147
III- CONCLUSION	150
REFERENCES.....	151

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GENERALE

I- CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA THESE

Durant ces trois années de thèse, mes travaux de recherche ont porté sur l'étude de patients souffrant de gliomes de bas-grade, et traités par chimiothérapie. Le gliome de bas-grade reste une tumeur relativement rare et évoluant très lentement. De ce fait, l'étude clinique de cette maladie requiert une longue collaboration entre les cliniciens, ainsi qu'un suivi sur de nombreuses années. Aussi, l'analyse mathématique des données de tailles tumorales peut permettre de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, et de proposer des améliorations dans la prise en charge des patients.

1- Objectifs de la thèse

La littérature reporte un phénomène intrigant lorsque les patients atteints de gliomes de bas-grade sont traités par le traitement chimiothérapique PCV : la tumeur continue de décroître pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement (Peyre et al. 2010). Nous pouvons alors nous demander si le protocole thérapeutique pourrait être modifié afin de prolonger encore plus cette durée de réponse. Cependant, tester un nouveau protocole d'administration au sein d'un essai clinique demande tout d'abord de déterminer quelle modification devrait être testée, et nécessite également beaucoup de temps de mise en place. Afin de réduire les délais et les coûts inhérents à la mise en place d'un essai clinique, la simulation mathématique peut être utilisée pour déterminer un protocole thérapeutique permettant d'améliorer significativement la prise en charge des patients. La problématique principale au traitement par PCV réside dans **la difficulté de mettre en place un essai clinique pour tester une modification du protocole thérapeutique.**

Par ailleurs, lorsque les patients sont traités par une autre chimiothérapie, le témozolomide (TMZ), nous observons, pour près de la moitié des individus, la recroissance de la tumeur pendant le traitement. Cette progression tumorale indique une émergence de résistance au TMZ, provenant de la capacité des cellules à réparer les lésions que le traitement a causées à leur ADN. Ce phénomène est dû à la présence de la protéine enzymatique MGMT, qui possède la faculté de réparer l'ADN endommagé par l'effet du TMZ (Kitange et al. 2009). La

résistance tumorale ainsi acquise est permanente, et plus de 90% des gliomes récurrents ne montrent aucune réponse suite à un second traitement par TMZ (Oliva et al. 2010). De plus, le traitement par TMZ pourrait provoquer des mutations au sein de la tumeur, transformant ainsi le gliome de bas-grade en une tumeur beaucoup plus agressive. (Johnson et al. 2014). Par conséquent, parvenir à **décrire et reproduire le phénomène de résistance à l'aide d'un modèle mathématique** pourrait permettre d'évaluer l'efficacité du traitement par TMZ sur les patients, et de tenter de **déterminer un protocole minimisant l'émergence de résistance tout en prolongeant la durée de réponse des patients**.

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandation quant à la durée optimale du traitement par témozolomide (Weller 2010). Certains neuro-oncologistes choisissent de prolonger la thérapie si la tumeur est toujours en phase de décroissance. Bien que cet allongement de la durée du traitement puisse être bénéfique pour certains patients, les effets secondaires ne sont pas négligeables. Par conséquent, **déterminer la durée optimale du traitement pour chaque patient afin de maximiser la durée de réponse au traitement** s'avère être un challenge clinique important dans la prise en charge des patients.

Au vu des différentes problématiques que nous venons de soulever, les travaux de cette thèse vont s'articuler autour de deux objectifs principaux :

- proposer des modifications des protocoles thérapeutiques au niveau de la population,
- optimiser les traitements au niveau individuel.

Pour atteindre ces objectifs, nous allons analyser des données de tailles tumorales, séparées en deux bases de données, selon le traitement chimiothérapique reçu par les patients. Ces données seront étudiées dans une approche de population, nous permettant ainsi de déterminer une dynamique typique et les variabilités au sein de la population.

Dans un premier travail, nous nous attacherons à montrer l'utilité de la modélisation mathématique pour tester différents protocoles thérapeutiques au niveau de la population, afin d'améliorer la prise en charge des patients. Ce travail sera mené sur la base des patients traités par PCV, et à partir des résultats de Ribba et collègues (Ribba et al. 2012).

Dans un deuxième travail, nous nous intéresserons aux patients traités par TMZ. Nous développerons un modèle prenant en compte les différents statuts génétiques, ainsi que la possibilité pour la tumeur de devenir résistante au traitement. Nous évaluerons enfin la capacité prédictive de notre modèle, c'est-à-dire la possibilité de prédire la durée et l'amplitude de la réponse tumorale au traitement, à partir d'observations précoces. Ces prédictions individuelles pourront ensuite être utilisées afin d'adapter la durée du traitement pour chaque patient.

Notre dernier travail portera plus précisément sur la modélisation de l'émergence de résistance suite au traitement par TMZ. Nous développerons un modèle différenciant les cellules sensibles des cellules résistantes, et utiliserons ce modèle pour simuler et optimiser le protocole thérapeutique au niveau individuel. L'efficacité des traitements sera évaluée à travers une approche stochastique, afin de garder l'aspect aléatoire des mutations génétiques.

2- Les données disponibles

a) Données PCV

Les données de patients traités par PCV ont été analysées récemment dans notre équipe de recherche (Ribba et al. 2012). La base de données regroupe des observations de taille tumorale pour 21 patients, traités par PCV en première intention. Les patients (13 femmes et 8 hommes) avaient été pris en charge à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer et au centre Léon Bérard à Lyon entre 1994 et 2005. Au total, 254 mesures de taille tumorale ont été collectées, représentant douze observations en moyenne par patient.

Les mesures de taille tumorale sont exprimées comme le diamètre tumoral moyen (MTD, *mean tumor diameter*), et ont été mesurées manuellement à partir d'images imprimées d'IRM. Le diamètre tumoral moyen s'exprime sous la forme suivante :

$$\text{MTD} = (2V)^{\frac{1}{3}},$$

où $V = \frac{D_1 \times D_2 \times D_3}{2}$ est le volume tumoral approché, avec D_1 , D_2 et D_3 référant aux trois plus longs diamètres mesurés.

Aucune donnée génétique n'était disponible pour cette analyse. Les données de pharmacologie, relatives à la cinétique de la chimiothérapie dans l'organisme, n'avaient pas non plus été reportées. Nous connaissons seulement les moments de début et de fin du traitement, ainsi que le nombre de cycles reçus par chaque patient.

Différents types de gliomes de bas-grade ont été analysés, principalement des oligodendrogliomes (quinze patients), mais aussi des oligoastrocytomes (quatre patients) et deux astrocytomes.

Les données utilisées sont représentées sur la figure 1 (Peyre et al. 2010). Nous remarquons que la dynamique tumorale peut se décomposer en quatre grandes phases, représentées par différentes couleurs sur la figure 1. Tout d'abord, nous observons une phase de croissance naturelle des gliomes de bas-grade. Durant cette période, les patients ne reçoivent aucun traitement, mais sont suivis régulièrement. Les patients sont ensuite traités, et reçoivent jusqu'à six cycles de PCV. Lors de la période de traitement, la tumeur commence à diminuer. Puis, elle continue de décroître alors même que le traitement est arrêté. Ce phénomène, appelé réponse prolongée, est observé pour chacun des 21 patients et peut durer quelques années. Cependant, après un certain temps, la tumeur grossit de nouveau.

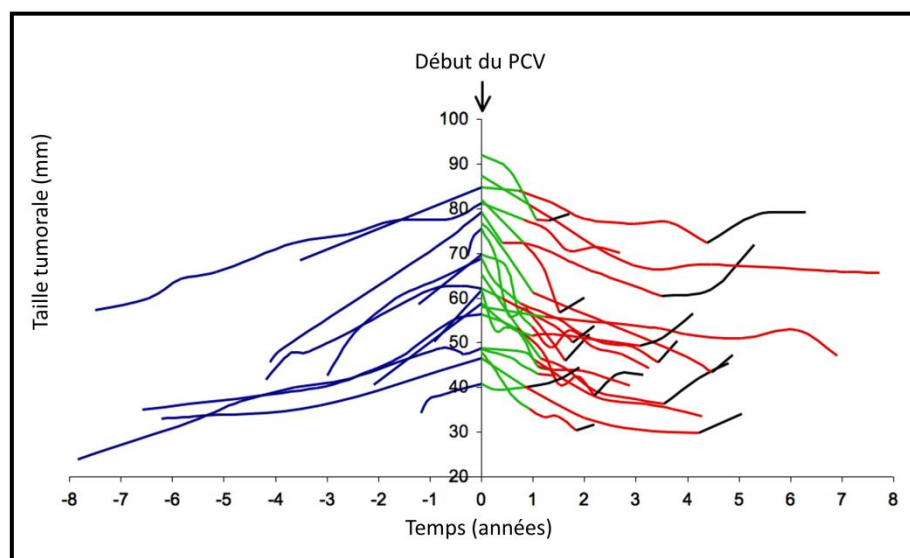


Figure 1 : Dynamique tumorale des 21 patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV (Peyre et al. 2010). La partie bleue de la courbe correspond à la phase de croissance naturelle de la tumeur. Au temps $t = 0$, les patients reçoivent le traitement par PCV. La partie verte de la courbe correspond à la phase de décroissance pendant le traitement, tandis que la partie rouge représente la décroissance tumorale après l'arrêt du traitement. La partie noire correspond à la phase de recroissance de la tumeur.

b) Données TMZ

La seconde base de données regroupe les tailles tumorales pour 120 patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par TMZ en première intention. Les patients avaient été suivis à l'hôpital de la Salpêtrière entre 1999 et 2007. La base de données inclut les tailles tumorales, mesurées et exprimées de la même manière que pour la base de données PCV, et également des informations génétiques : co-délétion chromosomique 1p/19q, la surexpression p53 (indice de la mutation *TP53*), et la mutation *IDH*. Pour 77 patients, au moins l'un de ces trois statuts génétiques était reporté, l'information génétique étant complète pour 42 patients. Nous nous sommes concentrés sur l'analyse des données de ces 77 patients, afin de pouvoir introduire les informations génétiques importantes dans notre étude. Au total, nous avons analysé 952 tailles tumorales, représentant en moyenne 12 observations par patient. Parmi ces patients, différents types de gliomes de bas-grade ont été observés, principalement des oligodendrogliomes (56 patients), mais aussi des oligoastrocytomes (seize patients) et des astrocytomes (cinq patients).

Tous les patients ont reçu un traitement par TMZ suivant le protocole classique d'administration de la chimiothérapie pendant cinq jours consécutifs tous les 28 jours. Aucune information quant à la pharmacocinétique du témozolomide n'était disponible, pas plus que les données de poids et tailles des patients, qui s'avèrent souvent indispensables pour décrire la cinétique du médicament. Nous connaissons seulement les moments de début et d'arrêt du traitement, ainsi que le nombre de cycles reçus par chaque patient.

Les données utilisées sont représentées sur la figure 2. Pour plus de clarté nous avons également représenté en rouge la médiane et les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles des données. Nous pouvons noter une large variabilité en termes de tailles tumorales au début du traitement (représenté par la ligne verticale noire) ainsi qu'en termes de réponses suite au traitement.

Nous avons également illustré différents comportements observés dans la population sur la figure 3. Certains patients répondent bien au traitement, et leur tumeur décroît tant que le TMZ est administré (période de traitement représentée par l'aire grise). Dès que le traitement est arrêté, on observe que la tumeur recommence à grossir (trois graphiques du haut). De façon surprenante, et similaire aux patients traités par PCV, certaines tumeurs continuent de décroître pendant quelques temps après l'arrêt du traitement (trois graphiques du milieu). Cependant, pour près de la moitié des patients (34 patients parmi les 77), nous observons une

résistance au traitement, menant à la reprise de la croissance tumorale alors que le patient est encore traité (trois graphiques du bas).

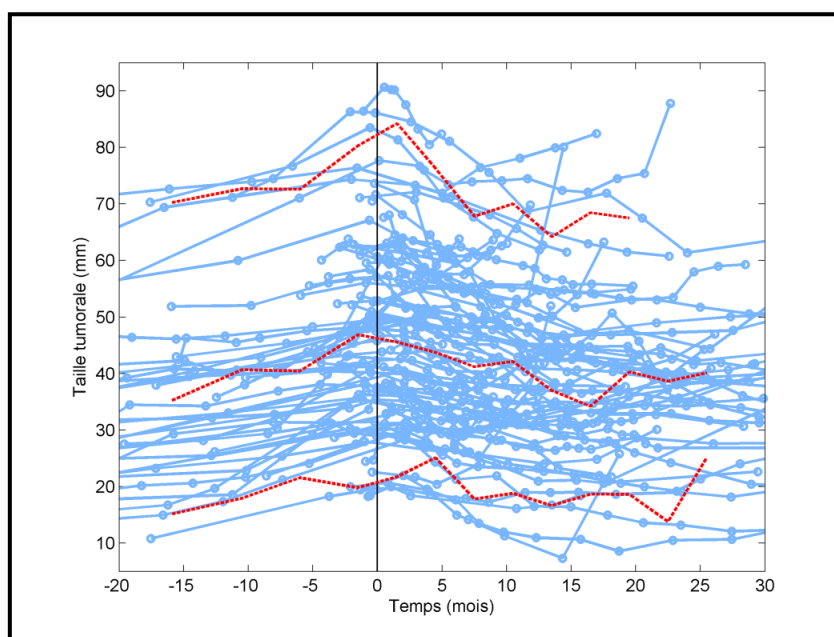


Figure 2 : Dynamique tumorale des 77 patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par TMZ. La ligne verticale représente le début du traitement. Les courbes rouges correspondent au 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles, calculés sur la population.

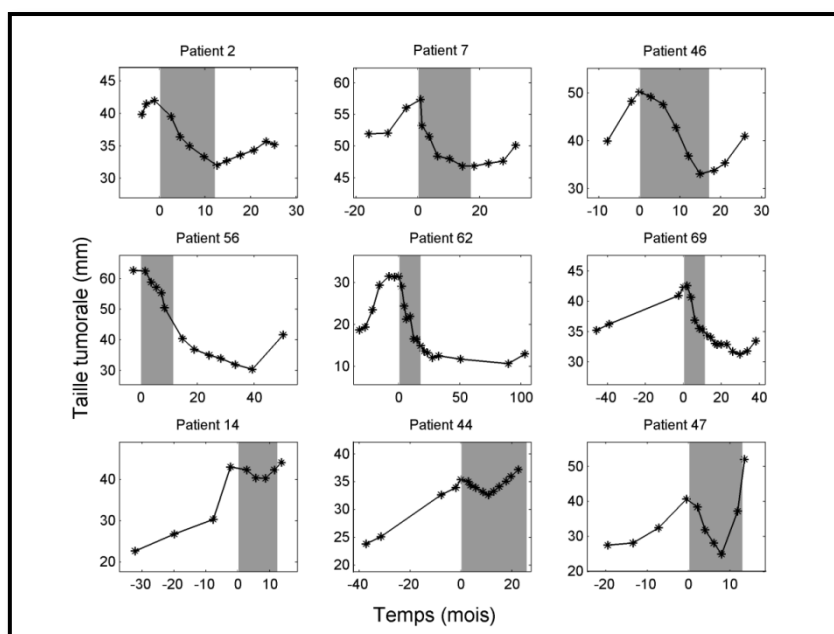


Figure 3 : Illustration des différentes dynamiques observées dans la population. L'aire grise représente la période de traitement par TMZ. Les trois graphiques du haut correspondent à des patients dont la taille tumorale décroît durant le traitement, et croît aussitôt qu'il est arrêté. Les trois graphiques du milieu illustrent le phénomène de réponse prolongée tandis que les trois graphiques du bas correspondent à des patients dont la tumeur devient résistante au TMZ, et progresse sous traitement.

II- DESCRIPTION DES GLIOMES

Nous nous intéressons tout d'abord à l'aspect biologique des gliomes, tumeurs que nous avons étudiées pendant ces travaux de thèse. Nous détaillons principalement leur évolution, les traitements envisageables, et également les mutations génétiques ayant un fort impact sur la chimio-sensibilité des tumeurs.

1- Description générale

Les gliomes, ou tumeurs gliales, sont des tumeurs cérébrales primaires. Nous les différencions des tumeurs cérébrales secondaires, qui, elles, se développent à l'origine dans une autre partie du corps, et métastasent au cerveau. Les gliomes résultent d'une prolifération incontrôlée des cellules gliales. Les cellules gliales supportent le fonctionnement des neurones en apportant des nutriments et de l'oxygène, en éliminant les déchets (cellules mortes par exemple), mais également en produisant la myéline, substance qui sert d'isolant aux fibres nerveuses. Cette prolifération incontrôlée est en grande partie due au fait que les cellules tumorales ont acquis des mutations génétiques qui leur permettent d'échapper aux points de contrôle présents lors du cycle cellulaire.

a) *Epidémiologie*

Les gliomes représentent 28% des tumeurs cérébrales, et 80% des tumeurs cérébrales malignes ; les autres tumeurs pouvant être des méningiomes par exemple. On estime six nouveaux cas de gliomes pour 100000 personnes par an aux Etats-Unis (Ostrom et al. 2014). La ou les causes de l'apparition des gliomes restent incertaines. Des anomalies génétiques complexes et des facteurs environnementaux peuvent prédisposer les personnes aux gliomes (Ricard et al. 2012).

La tumeur gliale est généralement détectée à la suite de crises d'épilepsie ou de signes de pression intra-crânienne (maux de tête, nausées). Le diagnostic est émis à la suite d'examens

radiologiques, de type IRM. Il s'accompagne également d'une biopsie des tissus tumoraux pour confirmer les résultats.

b) Classification des gliomes

Différents types de tumeurs gliales sont reconnus et classés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Les tumeurs sont classées selon les similarités observées entre les cellules tumorales et les cellules saines. Plusieurs critères sont utilisés pour classer les tumeurs, dont l'analyse de la différenciation des cellules tumorales, l'activité mitotique ou la présence de nécrose par exemple. Les tumeurs sont ensuite classées en différents grades :

- gliomes de grade 1 : gliomes curables par chirurgie,
- gliomes de grade 2 : gliomes de bas-grade, diffus et infiltrants,
- gliomes de grade 3 : gliomes anaplasiques,
- gliomes de grade 4 : glioblastomes.

Les tumeurs gliales de grade 1 et 2 sont composées de cellules bien différenciées, c'est-à-dire que les cellules tumorales ont les caractéristiques de cellules cérébrales. Les cellules tumorales se divisent peu, et la tumeur ne comprend pas de cœur nécrotique. La tumeur se distingue du tissu sain par la masse anormale que les cellules tumorales forment à l'intérieur du cerveau. Ces tumeurs précancéreuses évoluent inéluctablement en gliomes de haut-grade, que l'on nomme glioblastomes secondaires pour les différencier des glioblastomes primaires qui, eux, se développent de manière spontanée.

Les gliomes de grade 3 et 4 (gliomes de haut-grade) sont anaplasiques, c'est-à-dire que les cellules tumorales ont perdu le caractère propre aux cellules cérébrales et peuvent avoir changé de structure. Ils peuvent présenter un cœur nécrotique (en particulier les glioblastomes). Ils grossissent plus rapidement car la prolifération cellulaire est plus marquée que pour les gliomes de bas-grade. Les patients atteints de gliomes de haut-grade ont une durée de survie médiane allant de 1 à 3 ans (ou possiblement supérieure à 10 ans pour les oligodendrogliomes de grade 3).

Un résumé des différentes caractéristiques des tumeurs gliales est présenté dans le tableau 1 (adapté de Ricard et al. 2012).

	Phénotype	Grade						Temps de survie médian (années)
		Différenciation	Densité cellulaire	Atypie nucléaire	Activité mitotique	Prolifération vasculaire	Nécrose	
Astrocytome								
Grade 2	Astrocytes néoplasiques, gémistocytiques ou fibrillaires	Bien différencié	Modérée	Occasionnelle	Généralement absente	Absente	Absente	6 à 8
Grade 3	Identique aux astrocytomes de grade 2	Anaplasie locale ou diffuse	Plus forte localement diffusément	Présente	Présente	Absente	Absente	3
Grade 4	Cellules tumorales astrocytiques polymorphes	Faible	Forte	Marquée	Marquée	Visible	Présente	1 à 2
Oligodendrogliome								
Grade 2	Cellules monomorphes, noyau rond uniforme, auréoles péri-nucléiques	Bien différencié	Modérée	Possiblement marquée	Absente ou occasionnelle	Non visible	Absente ou non notable	12
Grade 3	Identique aux oligodendrogliomes de grade 2	Anaplasie locale ou diffuse	Plus forte	Marquée	Généralement visible	Souvent visible	Possible	3 à >10
Oligoastrocytome								
Grade 2	Cellules gliales néoplasiques avec des phénotypes astrocytiques ou oligodendrogliaux	Bien différencié	Modérée	Occasionnelle	Absente ou faible	Absente	Absente	6
Grade 3	Identique aux oligoastrocytomes de grade 2	Anaplasie	Forte	Marquée	Forte	Peut être présente	Absente (GBMO si présente)	3
GBMO = glioblastome ayant des composants oligodendrogliaux								

Tableau 1: Classification histologique des gliomes diffus (adapté de Ricard et al. 2012)

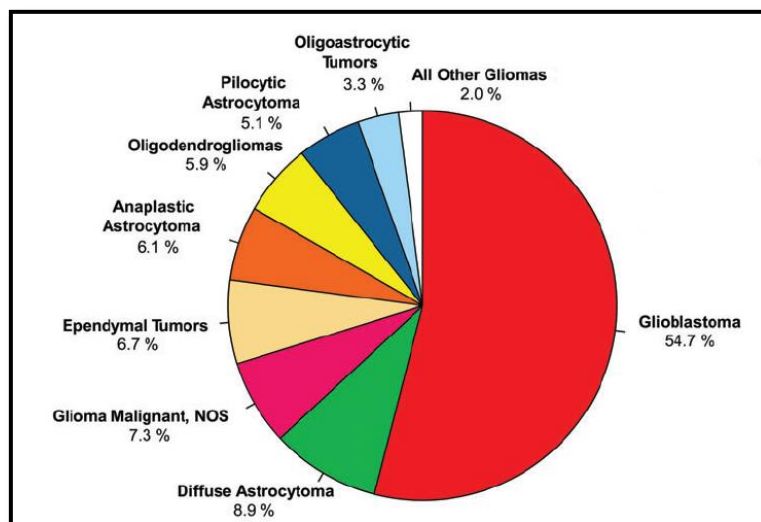


Figure 4 : Répartition des tumeurs gliales selon les caractéristiques des tissus (Ostrom et al. 2014)

Les glioblastomes sont les tumeurs gliales les plus fréquentes (environ 55% des gliomes) et les plus agressives. Les gliomes de bas-grade, regroupant les astrocytomes diffus, les oligodendrogliomes et les tumeurs oligoastrocytiques, représentent quant à eux environ 20% des tumeurs gliales. La répartition des tumeurs gliales est présentée sur la figure 4. Ce diagramme a été construit à l'aide des données de patients atteints de gliomes aux Etats-Unis dans la période 2007-2011 (Ostrom et al. 2014).

2- Les gliomes de bas-grade

Dans nos travaux de recherche, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'étude des gliomes de bas-grade, car ces tumeurs sont peu étudiées. Du fait de leur croissance lente, il est intéressant de pouvoir simuler leur cinétique afin d'aider rapidement les cliniciens à adapter les traitements thérapeutiques. Nous allons donc dans cette partie présenter plus amplement ces tumeurs.

a) Evolution naturelle

Pendant longtemps, les gliomes de bas-grade ont été considérés comme des tumeurs bénignes en raison de leur très lente évolution. En conséquence, et puisque les patients étaient souvent jeunes et sans symptôme, la tumeur n'était pas traitée, mais seulement surveillée régulièrement. Or nous savons aujourd'hui que les gliomes de bas-grade évoluent inexorablement vers une tumeur cancéreuse beaucoup plus agressive.

L'évolution naturelle du gliome de bas-grade peut se décomposer en deux parties (Baron et al. 2008; Mandonnet et al. 2003):

- 1- une croissance lente mais continue de la tumeur. Durant cette phase de croissance, la plupart des patients reste asymptomatique, la tumeur étant généralement diagnostiquée suite à des crises d'épilepsie.
- 2- une modification des cellules tumorales qui deviennent anaplasiques, menant à une évolution en gliome de haut-grade. Cette transformation anaplasique est associée à une augmentation de la prolifération cellulaire, ainsi qu'au développement de vaisseaux sanguins irriguant la tumeur (angiogenèse).

b) Options thérapeutiques

La prise en charge des patients atteints de gliomes de bas-grade est aujourd'hui encore controversée (Weller 2010; Soffietti et al. 2010). En effet, la population de patients atteints de gliomes de bas-grade est très hétérogène, et toutes les tumeurs n'ont pas la même sensibilité à un traitement identique. Il n'existe pas de recommandations claires sur le traitement à privilégier, et le choix est laissé aux cliniciens. Les thérapies ont pour but d'améliorer la survie globale des patients (OS, *overall survival*) ainsi que la survie sans progression (PFS, *progression-free survival*), c'est-à-dire la durée entre le début du traitement et soit la progression de la tumeur, soit le décès du patient. Pour les gliomes de bas-grade, la progression est définie par un des critères suivants (Van den Bent et al. 2011) :

- apparition de nouvelles lésions ou indication radiologique d'une transformation en tumeur maligne,
- une augmentation de 25% du diamètre tumoral moyen, comparé à la taille au traitement ou à la taille minimale obtenue grâce à la thérapie,
- détérioration clinique non imputable à d'autres causes qu'à la présence de la tumeur.

Pour prolonger la durée de survie sans progression et la survie globale des patients atteints de gliomes de bas-grade, les différentes options thérapeutiques suivantes peuvent être envisagées :

- La surveillance (« watch and wait »). Une stratégie acceptée particulièrement dans le passé était de repousser le traitement, puisque la tumeur est généralement détectée chez de jeunes adultes, sans symptôme particulier, et qu'elle évolue lentement (Grier & Batchelor 2006). En effet, des études avaient montré que retarder le traitement n'altérerait pas la qualité de vie ou même l'espérance de vie des patients (Cairncross & Laperriere 1989; Recht et al. 1992). Actuellement, puisqu'il est connu que les gliomes de bas-grade se transforment inéluctablement en gliomes de haut grade, les neuro-oncologues tendent à traiter les patients assez rapidement, afin de ralentir cette transformation.
- La chirurgie. La chirurgie est généralement la première option thérapeutique envisagée, ne serait-ce que pour évaluer la gravité et l'étendue de la tumeur (biopsie). Une chirurgie étendue (résection totale de la tumeur) permet par ailleurs de repousser la transformation en gliome de haut-grade et allonge l'espérance de vie (McGirt et al.

2008; Smith et al. 2008). Cependant, il est difficile d'enlever toute la tumeur, car elle n'est pas visible entièrement à l'IRM et il peut rester des cellules tumorales après l'opération. Ainsi, la chirurgie ne permet pas de guérir les gliomes des bas-grade, car la tumeur va de nouveau proliférer à partir des cellules tumorales restantes (tumeur récurrente). Par ailleurs, selon l'emplacement de la tumeur, il peut être préférable de ne pas la retirer. En effet, les patients peuvent encore vivre pendant une dizaine d'années, et préserver leurs fonctions cérébrales pour maintenir une qualité de vie optimale doit être un critère prioritaire pour décider si la chirurgie est adaptée (Ricard et al. 2012).

- La radiothérapie. La radiothérapie (50-54 Gy) est le traitement standard des gliomes de bas-grade. Cependant, le moment optimal pour traiter est encore incertain. Un essai clinique a été effectué au début des années 2000 pour déterminer s'il est plus intéressant d'administrer la radiothérapie immédiatement après la chirurgie, ou au moment de la progression tumorale, de manière à prolonger la PFS et la survie globale des patients. Les résultats montrent que l'administration de la radiothérapie immédiatement après la chirurgie permet d'allonger significativement la PFS (5.3 ans vs 3.4 ans) mais que cela n'impacte aucunement la durée de survie (van den Bent et al. 2005). Par crainte des effets secondaires de la radiothérapie sur les fonctions cognitives des patients, particulièrement les capacités d'attention (Douw et al. 2009), les cliniciens préfèrent reporter l'administration de radiothérapie jusqu'à observer des signes de progression tumorale.
- La chimiothérapie. La chimiothérapie a une place croissante dans les options thérapeutiques des gliomes de bas-grade car elle induit des réponses tumorales pertinentes, et stabilise également la maladie (van den Bent 2003). Elle peut être donnée en premier traitement, par exemple pour permettre une chirurgie en diminuant la taille tumorale et en libérant des zones cérébrales sensibles (Duffau et al. 2006; Blonski et al. 2012; Blonski et al. 2013), ou bien pour repousser l'utilisation de la radiothérapie (Taal et al. 2015). Elle peut également être adjuvante à la radiothérapie, de manière à augmenter ou stimuler l'efficacité de cette dernière thérapie (Shaw et al. 2008; Shaw et al. 2012), ou bien administrée à la progression, après la radiothérapie (van den Bent et al. 1998; van den Bent et al. 2003).

Dans la suite de nos travaux, nous nous intéressons tout particulièrement aux patients traités par chimiothérapie. Il existe en fait deux thérapies différentes, le PCV et le témozolomide.

PCV

Le PCV regroupe trois composés thérapeutiques : procarbazine, CCNU (lomustine) et vincristine. Les patients reçoivent six cycles maximum de PCV. La chimiothérapie peut être arrêtée avant si des effets indésirables trop importants apparaissent, dus à la toxicité du traitement. Ils ne peuvent cependant pas recevoir plus de six cycles, pour des raisons de toxicité cumulée pouvant entraîner une leucopénie sévère (baisse du nombre de globules blancs dans le sang), une thrombocytopénie importante (diminution du nombre de plaquettes sanguines) ou d'autres effets indésirables, d'intensité faible à modérée, tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou encore des états de léthargie (Buckner et al. 2003; Mason et al. 1996; Catenoix et al. 2006). Les patients reçoivent un cycle de PCV toutes les six semaines, un cycle consistant en une administration de lomustine (110 mg/m^2) au jour 1, treize administrations de procarbazine ($60 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) des jours 8 à 21 et une administration de vincristine ($1.4 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) les jours 8 et 29. Ce traitement permet une réduction de la taille des gliomes de bas-grade, pendant la thérapie et, de façon surprenante, après la fin du traitement. Ce phénomène est illustré sur la figure 5 (Peyre et al. 2010), où l'on observe les IRM d'un patient particulier, qui a reçu six cycles de PCV. Nous remarquons que la taille tumorale continue de décroître pendant environ trois ans après l'arrêt du traitement, ce qui est également visible sur les IRM puisque la tumeur, que nous voyons sous forme de tâche blanche, se réduit fortement.

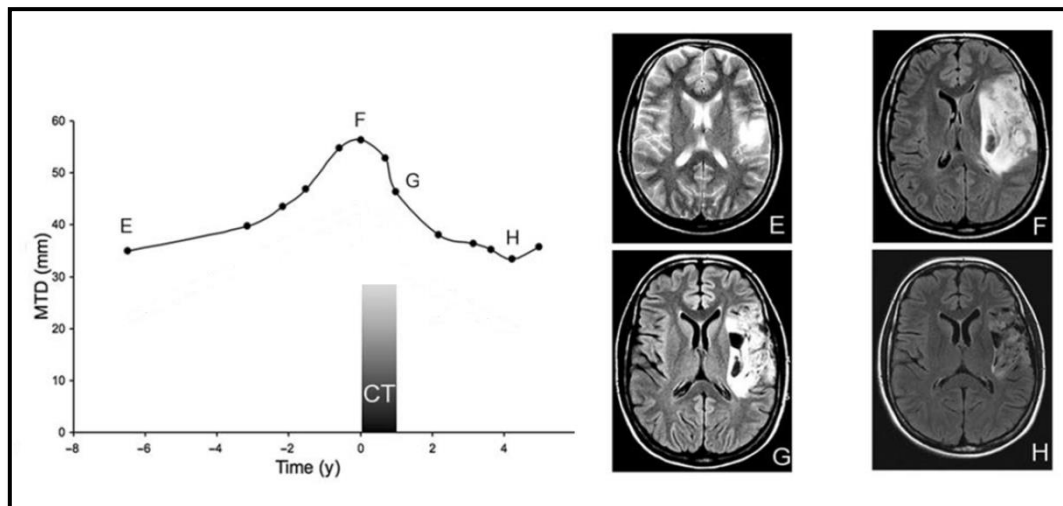


Figure 5 : Evolution d'un gliome de bas-grade traité par PCV (Peyre et al. 2010). Le graphique de gauche représente l'évolution de la taille tumorale, mesurée comme le diamètre moyen, au cours du temps (en années), pour un patient particulier. Le traitement par PCV est représenté par la bande noire « CT ». A droite, nous observons les IRM de ce même patient pour quatre temps spécifiques : E correspond au diagnostic, F au début du traitement, G à la fin de la thérapie et enfin H est le moment où la taille tumorale est la plus petite.

Témozolomide

Le témozolomide (TMZ) est la deuxième chimiothérapie envisageable pour traiter les gliomes de bas-grade. Ce traitement bénéficie d'un profil toxique plus favorable que le PCV et les patients peuvent donc être traités plus longtemps par TMZ (Soffietti et al. 2010). Le TMZ est une molécule administrée oralement, généralement à une dose de 200 mg/m²/j (ou 150 mg/m²/j si une toxicité apparaît), des jours 1 à 5, ceci tous les 28 jours. Le traitement peut être administré en première intention (après une chirurgie totale ou partielle) ou bien à la progression de la tumeur. Il peut également être administré à une dose plus faible (75 mg/m²/j), ce dernier protocole restant encore peu utilisé. Cependant, il n'existe pas de recommandation quant à la durée optimale de la thérapie (Weller 2010). Généralement, les patients reçoivent douze cycles au maximum, mais le traitement peut être prolongé si la tumeur semble encore sensible au traitement. Le tableau 2 récapitule les différentes études menées sur l'efficacité du témozolomide, avec les différents protocoles thérapeutiques utilisés, ainsi que l'évaluation de son efficacité en termes de survie sans progression (Alberta Health Services 2012).

Etude	Moment d'administration	Nombre de patients	Protocole thérapeutique	Survie sans progression (PFS)
Kesari et al. 2009	Initial et progression	44	75mg/m ² /j 7 semaines on/4 semaines off x 6 cycles	Médiane = 28 mois
Tosoni et al. 2008	Progression	30	75mg/m ² /j pendant 21 jours tous les 28 jours x 12 cycles max	Médiane = 21.8 mois
Pouratian et al. 2007	Initial et progression	25	75mg/m ² /j pendant 21 jours tous les 28 jours x 16 cycles max	92% à 6 mois 75% à 12 mois
Kaloshi et al. 2007	Progression	149	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours x 2-30 cycles	79.5% à 12 mois 55.8% à 24 mois 28 mois (médiane)
Levin et al. 2006	Progression	28	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours x 2-24 cycles	89% à 12 mois 70% à 24 mois Médiane = 31 mois
Hoang-Xuan et al. 2004	Progression	43	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours x 12-24 cycles	73.4% à 12 mois
Pace et al. 2003	Progression	43	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours (150mg/m ² /j si déjà traité par PCV) x 3-22 cycles	76% à 6 mois 39% à 12 mois Médiane = 10 mois
van den Bent et al. 2003	Progression	38	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours x 12 cycles max	71% à 6 mois 40% à 12 mois Médiane = 10.4 mois
Quinn et al. 2003	Progression	46	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours x 12 cycles max	98% à 6 mois 76% à 12 mois Médiane = 22 mois
Brada et al. 2003	Initial et progression	29	200mg/m ² /j aux jours 1 à 5 tous les 28 jours x 12 cycles max	76% à 24 mois 66% = 36 mois

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes études de l'efficacité du TMZ (Alberta Health Services 2012)

Nous observons que les protocoles thérapeutiques diffèrent en termes de durée du traitement (représentée par le nombre de cycles qu'un patient reçoit), et les durées médianes de PFS sont également variables à travers les différentes études. Le traitement par TMZ permet une réduction de la taille tumorale, pour certains patients après même l'arrêt du traitement. Néanmoins, certaines tumeurs deviennent résistantes au traitement, et nous pouvons observer une progression tumorale alors que les patients reçoivent encore la thérapie par TMZ (Ricard et al. 2007).

Malgré les différents traitements envisageables pour traiter un patient atteint de gliome de bas-grade, et les avancées de la médecine, cette tumeur reste incurable. Les options thérapeutiques visent donc principalement à retarder la progression de la tumeur, et à améliorer les conditions de vie des patients.

c) Mutations génétiques

Les gliomes de bas-grade, et plus généralement les tumeurs gliales, se distinguent par des profils génétiques pouvant varier d'un patient à l'autre. Ainsi, les patients peuvent être séparés en différents groupes, selon les mutations génétiques qu'ils présentent. La réponse de la tumeur est différente selon le profil génétique. Il est donc important de prendre en compte ces mutations pour le traitement des patients, lorsque cela est possible.

Co-délétion 1p/19q

La perte d'hétérozygotie (LOH, *loss of heterozygosity*) des chromosomes 1p et 19q est une altération génétique répandue dans les gliomes de bas-grade, spécialement parmi le phénotype oligodendrogial (Reifenberger et al. 1994). La perte d'hétérozygotie correspond à la perte de matériel génétique sur un des deux chromosomes homologues. La notation chromosome 1p réfère au bras court du chromosome 1, et 19q au bras long du chromosome 19. La LOH sur le chromosome 1p est dans la grande majorité des cas associée à la LOH sur le chromosome 19q (Kujas et al. 2005). Bien que la découverte de cette mutation génétique date du début des années 1990, son impact sur l'oncogénèse et son utilité clinique sont restés mal connus jusqu'au milieu des années 2000. En 2005, l'étude de patients atteints de gliomes de bas-grade a révélé que la délétion 1p est associée à une PFS plus longue, quel que soit le traitement reçu (Kujas et al. 2005). La co-délétion 1p/19q est notamment liée à une chimio-sensibilité plus importante, particulièrement au TMZ. Cela se traduit par un allongement de la durée de survie sans progression, mais également de la survie globale pour les patients présentant cette mutation (Hoang-Xuan et al. 2004; Kaloshi et al. 2007). Cependant, les conséquences fonctionnelles de cette mutation restent inconnues, bien que son impact clinique se révèle être important dans la prise en charge des patients (Ricard et al. 2012).

Mutation TP53

Toujours dans les années 1990, une autre mutation a été observée parmi les gliomes de bas-grade, la mutation du gène *TP53*, localisé sur le bras court du chromosome 17. Ce gène *TP53* est responsable du contrôle du cycle cellulaire, et est indispensable au maintien de l'intégrité de la cellule. Sa mutation, souvent associée à la perte de l'autre copie du chromosome 17, entraîne ainsi la dégradation du contrôle des cellules, et l'inactivation du gène suppresseur de

tumeur. Parmi les gliomes de bas-grade, la mutation du gène *TP53* est typiquement associée au phénotype astrocytique (Von Deimling et al. 1992). La co-délétion 1p/19q et la mutation *TP53* sont mutuellement exclusives (Kujas et al. 2005; Ricard et al. 2007; Kim et al. 2010). Bien que l'action de ce gène sur la suppression de la tumeur soit bien connue, son implication dans le pronostic clinique des patients reste incertaine (Ricard et al. 2012). Traités par TMZ, les patients présentant la mutation *TP53* ont un taux de rechute plus important que les autres patients (Ricard et al. 2007). Plus récemment cependant, la mutation *TP53* n'a pas été trouvée comme étant un facteur pronostic de la survie globale des patients (Gillet et al. 2014).

Mutation IDH

Récemment, une mutation récurrente affectant le gène isocitrate déshydrogénase 1 (*IDH1*), présent sur le bras long du chromosome 2 et impliqué dans le métabolisme cellulaire, a été trouvée dans 12% des glioblastomes (gliomes de grade 4), particulièrement chez les jeunes patients, et pour des glioblastomes secondaires (Parsons et al. 2008). A la suite de cette étude, près de 600 tumeurs gliales ont été analysées, pour déterminer la répartition de la mutation *IDH1* parmi les gliomes de bas-grade et de haut-grade (Ichimura et al. 2009). Elle a plus fréquemment été trouvée parmi les tumeurs oligodendrogiales (65%), et également parmi les astrocytomes étudiés (54%). La présence de cette mutation est particulièrement associée à la présence de la co-délétion 1p/19q, puisque toutes les tumeurs présentant la co-délétion 1p/19q présentent également la mutation *IDH1* (Sanson et al. 2009; Labussiere et al. 2010). Similairement à la co-délétion 1p/19q, la mutation *IDH1* se révèle être un facteur pronostic important de la survie des patients atteints de gliomes de bas-grade, en étant associée à un allongement de la durée de survie des patients (Sanson et al. 2009; Myung et al. 2012).

III- ETUDE PAR LA MODELISATION DE L'EFFICACITE D'UN MEDICAMENT

Dans cette troisième partie, nous décrivons les critères utilisés pour évaluer l'efficacité du médicament lors de son développement. Nous exposons ensuite la place de la modélisation mathématique au cœur du développement pharmaceutique, pour enfin présenter quelques exemples d'application des modèles mathématiques au service de la santé.

1- Evaluation de l'efficacité d'un médicament au cours du développement pharmaceutique

En oncologie, différents critères sont utilisés pour évaluer l'efficacité d'un médicament et le bénéfice pour un patient. Nous pouvons, dans les faits, distinguer trois grands types de critères : la réponse tumorale objective, directement liée à la taille de la tumeur ; le temps écoulé entre le début du traitement et un événement à définir (*time-to-event*), lié à l'efficacité du traitement ; et les critères d'évaluations cliniques, liés à la qualité de vie du patient (Pazdur 2008).

a) Réponse tumorale objective

La réponse tumorale objective est le critère fréquemment utilisé lors des Phases II (ayant pour but de déterminer un schéma thérapeutique optimal, à partir de l'étude d'un groupe de patients), car elle est directement liée à l'efficacité du médicament sur la taille tumorale, et peut être obtenue relativement rapidement après le début du traitement. En oncologie, la réponse tumorale objective s'obtient à partir des mesures de lésions tumorales, qui sont classées selon le critère RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (Eisenhauer et al. 2009). Un autre critère est utilisé en neuro-oncologie, le critère RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*). Il distingue cinq catégories, allant de réponse complète à progression. Les caractéristiques de chaque catégorie sont précisées dans le tableau 3 (Van den Bent et al. 2011).

Lors des essais de Phase II, la proportion de patients pour lesquels une réponse complète, partielle ou mineure est observée à un temps donné est calculée. Cette proportion correspond au taux de réponse objective (ORR, *objective response rate*) et doit être supérieure ou égale à une valeur prédéfinie pour que le médicament puisse être évalué en Phase III (Pazdur 2008).

Catégorie	Critères cliniques	Critères IRM
Réponse complète (CR, <i>complete response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - amélioration ou stabilité clinique - sevrage complet des corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - disparition complète des lésions mesurables ou non - pas de nouvelles lésions
Réponse partielle (PR, <i>partial response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - amélioration ou stabilité clinique - dose stable ou diminuée de corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - diminution d'au moins 50% de la taille des lésions, en comparaison avec la taille au traitement - pas de nouvelles lésions
Réponse mineure (MR, <i>minor response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - amélioration ou stabilité clinique - dose stable ou diminuée de corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de la taille des lésions comprise entre 25% et 50%, en comparaison avec la taille au traitement - pas de nouvelles lésions
Stabilité (SD, <i>stable disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - amélioration ou stabilité clinique - dose stable ou diminuée de corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - changement de la taille des lésions ne correspondant pas à une CP, PR, MR ou à une progression - pas de nouvelles lésions
Progression (PD, <i>progression disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - détérioration clinique non attribuable à d'autres causes que la tumeur - augmentation de la dose de corticoïdes - incapacité d'évaluer la réponse, à cause de la détérioration des conditions de vie ou du décès du patient (sauf si non relié à la tumeur) 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de plus de 25% de la taille des lésions, en comparaison avec la taille au traitement ou la taille minimale atteinte grâce au traitement - apparition de nouvelles lésions - signes de transformation en gliome de haut-grade

Tableau 3 : Caractéristiques du critère RANO pour l'évaluation des gliomes de bas-grade

b) Evènements cliniques

Les événements cliniques sont les critères généralement utilisés pour évaluer l'efficacité du médicament en Phase III. Cette phase correspond aux essais cliniques menés sur des centaines, voire des milliers de patients volontaires. L'objectif est de démontrer statistiquement le bénéfice thérapeutique du nouveau traitement, en comparaison avec le traitement de référence. Les critères d'événements cliniques consistent en un calcul du temps passé entre le début du traitement et un événement clinique choisi, d'où leur nom anglais de *time-to-event* (traduisible par temps à l'événement).

L'événement clinique par excellence est la **survie globale** des patients (OS, *overall survival*). Elle est définie comme étant le temps entre le début du traitement et le décès du patient, toutes causes confondues. Ce critère est le plus objectif en oncologie, car il rend précisément compte du bénéfice apporté par le traitement au patient. Il peut cependant être biaisé par l'administration d'autres traitements à la récurrence de la maladie, diluant ainsi l'effet du

premier traitement étudié. Pour les gliomes de bas-grade en particulier, en raison de la longue espérance de vie des patients, il n'est pas rare que la tumeur soit traitée par plusieurs thérapies. Par ailleurs, les essais cliniques menés sur des gliomes de bas-grade requièrent de longues années de suivi lorsque l'événement clinique choisi est la survie globale des patients (Van den Bent et al. 2011).

Un second événement clinique très utilisé en Phase III est la **survie sans progression** de la maladie (PFS, *progression-free survival*). Ce critère est défini comme étant le temps écoulé entre le début du traitement et la progression de la maladie (comme définie par le critère RECIST, ou RANO pour les tumeurs cérébrales) ou le décès du patient. Ce critère est donc directement lié à l'efficacité du médicament étudié puisque le patient ne reçoit pas d'autre traitement durant cette période. De plus, les temps d'essais cliniques sont réduits lorsque ce critère est utilisé (Pazdur 2008). Cependant, la PFS dépend de la précision avec laquelle la progression de la maladie est évaluée, ce qui peut s'avérer difficile, notamment pour les gliomes de bas-grade. La PFS peut être liée à l'OS dans le cas de certaines maladies (Pazdur 2008).

c) Evaluations cliniques

Les évaluations cliniques représentent des signalements quant à la qualité de vie du patient pendant la durée de l'essai clinique. Ils peuvent être reportés par le patient lui-même, comme par exemple les sensations de fatigue ou de douleur, ou peuvent être évalués par le médecin lors des examens. Pour les gliomes de bas-grade, différentes évaluations cliniques sont recommandées (Van den Bent et al. 2011) :

- mesures des capacités cognitives : mémoire, langage, capacité à effectuer des gestes du quotidien par exemple,
- mesure de l'activité épileptique,
- mesure de la qualité de vie, qui représente la perception qu'a le patient de son état physique (fatigue, douleur, symptômes divers) et de son état psychologique (anxiété, dépression).

Ces différentes évaluations cliniques doivent aider à maintenir l'équilibre entre l'amélioration radiologique de la maladie, et la possible détérioration clinique du patient.

Dans nos travaux de recherche, pour évaluer les capacités prédictives des modèles et pour estimer l'efficacité des protocoles thérapeutiques testés, nous nous intéresserons à deux critères :

- le temps entre le début du traitement et la recroissance de la tumeur, qui représente la durée de réponse tumorale,
- la taille minimale que la tumeur atteint après le début du traitement représentant l'amplitude de la réponse tumorale.

Ces deux critères, pertinents d'un point de vue clinique, nous permettent de rendre compte de l'efficacité du traitement, en termes de durée et d'amplitude. La durée de réponse est importante, car elle peut être, dans certains cas, liée à la durée de survie des patients. Connaître la taille minimale que l'on peut espérer atteindre s'avère également adapté si l'on souhaite réduire la tumeur afin de pouvoir opérer le patient, par exemple.

2- Intérêt de la modélisation dans le développement du médicament

L'idée d'utiliser des modèles mathématiques pour aider au développement de nouveaux médicaments avait déjà été émise au début des années 1990. En effet, Peck et collègues soulignaient, dans un article publié en 1992, l'importance d'utiliser les données de pharmacocinétique, pharmacodynamique et toxicité dans des modèles, afin d'aider à l'identification des protocoles d'administration, et ainsi d'accélérer le développement des médicaments (Peck et al. 1992). Quelques années plus tard, Lewis Sheiner présentait sa vision du développement du médicament, qui s'articule autour de deux phases : l'apprentissage et la confirmation (Sheiner 1997). Ainsi, les phases d'apprentissage ont pour but d'émettre des hypothèses quant aux mécanismes d'action et à l'efficacité du nouveau médicament, tandis que les phases de confirmation tendent à vérifier ces hypothèses. A chaque étape du développement du médicament, la modélisation peut être utilisée, pour aider à la décision de passer à la phase suivante. Plus récemment, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, *food and drug administration*) a publié un document, prônant l'utilisation de la modélisation mathématique pour aider au traitement des données

précliniques et cliniques, afin d'augmenter la productivité et d'accélérer les prises de décisions (Food and Drug Administration 2004).

La modélisation mathématique repose sur l'utilisation de données et de connaissances récoltées en amont. Elle vise à répondre à des questions clés, sans avoir recours à des essais cliniques. Cette approche est, par exemple, très largement utilisée dans les domaines de l'aérospatial, où tous les prototypes envisageables ne peuvent décemment pas être testés pour des raisons de coûts trop élevés. De la même manière, la modélisation et la simulation mathématiques aident à sélectionner la dose optimale de médicament ou le protocole d'administration en testant différentes hypothèses *in silico* ; à comparer différents traitements ou différentes combinaisons de médicaments ; à déterminer les profils d'efficacité, de toxicité du médicament (Visser et al. 2014). Ainsi, l'utilisation de modèles mathématiques vise à accélérer le développement du médicament en testant différentes hypothèses quant à son dosage et à son administration. Elle permet également d'arrêter les essais pour un traitement si celui-ci n'apparaît pas suffisamment efficace. La simulation mathématique peut enfin être utilisée pour concevoir un essai clinique, en déterminant sa durée et le nombre de patients à inclure, pour observer un résultat probant.

3- Exemples d'application de la modélisation et de la simulation en oncologie

a) Prédiction de l'évolution de la myélosuppression

L'utilisation des résultats précliniques pour informer les phases cliniques reste un problème majeur dans le développement du médicament. En effet, il s'avère compliqué de transposer des résultats obtenus sur des animaux, à des patients. La modélisation translationnelle est donc un enjeu grandissant dans le développement de nouveaux médicaments, pour le passage de phase préclinique en Phase I.

Friberg et collègues ont proposé une approche permettant de prédire l'évolution de la myélosuppression (diminution des cellules sanguines) chez des patients, à partir de données obtenues sur des rats (Friberg et al. 2010). A travers cette étude, les auteurs ont montré qu'il est possible d'ajuster des paramètres obtenus sur des données précliniques pour correctement prédire l'évolution de la myélosuppression chez des patients. Cette méthode permet ainsi de

déterminer la toxicité d'un médicament chez les patients à partir de données obtenues sur des animaux.

b) Prédiction de l'efficacité d'un nouveau traitement en terme de durée de survie

Les critères utilisés en fin de Phase II ne sont, en général, pas prédicteurs de la durée de survie des patients. Ainsi, un médicament peut échouer en fin de Phase III car il n'apporte finalement pas le bénéfice attendu, alors qu'il était prometteur en fin de Phase II.

Pour aider à la prise de décision en fin de Phase II, Claret et collègues ont proposé un modèle et une méthode permettant de prédire la survie des patients en utilisant les données de tailles tumorales de Phase II, pour des patients atteints de cancer colorectal métastatique et traités par capecitabine (Claret et al. 2009). La capecitabine étant le nouveau traitement étudié, son efficacité devait être comparée à celle du traitement de référence, la fluorouracil (FU). En fin de Phase II, le nouveau traitement montrait une efficacité supérieure au traitement standard, selon les critères de réponse objective utilisés. L'objectif de ce travail était donc de déterminer si cette supériorité de l'efficacité du nouveau traitement allait se retrouver lors des essais de Phase III. La méthode proposée permet ainsi d'analyser efficacement les données de Phase II, afin de déterminer si le nouveau médicament est potentiellement plus efficace que le traitement de référence, et s'il doit donc être testé en Phase III, en réduisant le temps nécessaire au développement du médicament, et à moindre coût.

c) Modification du protocole d'administration standard de l'erlotinib

La modélisation mathématique est également utilisée pour modifier des traitements déjà présents sur le marché. En effet, grâce à la modélisation et à la simulation, différents protocoles d'administration peuvent être testés et proposés pour un essai clinique.

Foo et collègues ont proposé un modèle stochastique décrivant l'émergence de résistance dans les cancers du poumon traités par erlotinib (Foo et al. 2012). Ce modèle différencie les cellules sensibles au traitement des cellules qui deviennent résistantes suite à une mutation. Le nombre de cellules sensibles et résistantes peut ainsi être calculé au cours du temps. Le

traitement est également inclus à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique. Le modèle permet d'étudier la probabilité de résistance suite au traitement ainsi que le nombre attendu de cellules résistantes. Les auteurs ont ainsi pu simuler différents protocoles d'administration et étudier leur impact sur l'émergence de la résistance, le but étant de retarder la progression de la maladie. Un essai clinique de Phase I a été récemment lancé pour tester l'efficacité d'un nouveau protocole élaboré à partir des résultats de simulations¹.

Une telle approche permet de reproduire l'émergence de résistance, qui reste une des principales raisons de l'échec des traitements par chimiothérapie. Différents protocoles thérapeutiques peuvent ensuite être testés, afin d'augmenter l'efficacité du traitement, tout en réduisant le risque de résistance. Dans notre dernier travail de recherche, présenté dans le Chapitre 4, nous nous attacherons à construire un modèle dans lequel l'émergence de résistance suite au traitement par témozolomide sera représentée de façon la plus fidèle possible. Nous nous intéresserons ensuite à la modification du protocole thérapeutique, afin d'augmenter la durée et l'amplitude de la réponse tumorale.

¹ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Astellas Pharma US, Inc. Low Dose Daily Erlotinib in Combination With High Dose Twice Weekly Erlotinib in Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [2014 Jun 03]. Available from : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01967095> NLM Identifier: NCT01967095.

IV- MODELISATION TUMORALE

Dans cette partie, nous allons aborder les aspects mathématiques de la modélisation. Modéliser un phénomène, c'est en fait le représenter à l'aide d'équations mathématiques, ce qui revient à simplifier la réalité. Ces modèles peuvent être utilisés pour décrire des données, comprendre et interpréter des mécanismes d'action et également prédire des événements.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à l'étude de la pharmacologie, c'est-à-dire les relations entre l'organisme et le médicament. Nous verrons ensuite que la croissance tumorale et l'efficacité du traitement peuvent être modélisées à travers une approche dite *disease modeling* (modélisation de la maladie) qui décrit les mécanismes de la maladie. Nous présenterons enfin des modèles décrivant l'émergence de résistance suite au traitement par chimiothérapie.

1- Modélisation en pharmacométrie

La pharmacométrie permet de quantifier et d'interpréter les interactions entre l'organisme et un médicament (pharmacologie). Ainsi, la pharmacocinétique (PK, *pharmacokinetics*) étudie l'évolution du médicament dans l'organisme, tandis que la pharmacodynamie (PD, *pharmacodynamics*) étudie l'impact du médicament sur l'organisme, que ce soit en termes d'efficacité, ou de toxicité. La pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK-PD) décrit quant à elle l'évolution de la réponse au traitement au cours du temps.

a) *Modélisation PK*

Les modèles de pharmacocinétique permettent d'évaluer l'évolution du médicament dans l'organisme, à travers sa concentration mesurée dans le plasma. Généralement, les modèles sont construits à l'aide de compartiments représentant une région du corps dans laquelle le médicament est uniformément distribué (Mould & Upton 2012). Ces compartiments peuvent ne pas avoir de signification biologique, mais sont pertinents pour déterminer les différentes phases que subit le médicament, à savoir :

- son **absorption** dans l'organisme, à travers les différentes membranes,
- sa **distribution** dans les différents organes, grâce à la circulation sanguine,
- son **métabolisme**, biotransformation du médicament dans le foie, et
- son **élimination**, soit sous forme inchangée soit sous forme métabolisée.

Par exemple, la pharmacocinétique du témozolomide est décrite à l'aide d'un modèle à deux compartiments, le premier étant un compartiment de dépôt (le système intestinal par exemple) et le second représentant le plasma, dans lequel la concentration en médicament est mesurée (Ostermann et al. 2004). Ce modèle est représenté sur la figure 6, de manière schématique et mathématique, et avec la courbe que nous obtenons. Le paramètre k_a représente la vitesse d'absorption du médicament dans le sang, tandis que le paramètre k_e représente son élimination de l'organisme.

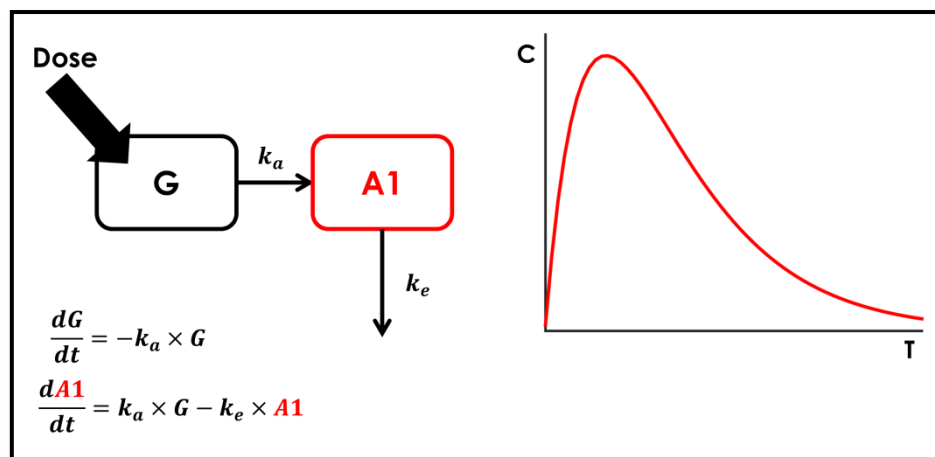


Figure 6 : Modèle PK pour le témozolomide

b) Modélisation PD et PK-PD

Les modèles de pharmacodynamie permettent d'évaluer l'effet du médicament en décrivant la réponse de l'organisme, en termes d'efficacité ou d'effets indésirables. Plusieurs types de modèles PD peuvent être utilisés, selon si le médicament agit directement sur sa cible ou si la réponse est retardée.

Les modèles directs supposent un effet immédiat du médicament sur sa cible. Ainsi, la réponse au traitement sera maximale lorsque la concentration en médicament le sera aussi. Le

modèle le plus couramment utilisé est le modèle dit du E_{\max} , avec lequel la réponse va saturer à une valeur maximale :

$$E = E_0 + E_{\max} \times \frac{C}{EC_{50} + C} \quad (3.1)$$

Ce modèle comporte trois paramètres : E_0 , qui représente l'effet sans médicament ; E_{\max} , qui est l'effet maximal et EC_{50} qui indique la concentration de médicament nécessaire pour obtenir 50% de l'effet maximal. En remplaçant ensuite la concentration par son expression en fonction du temps (déterminée par un modèle PK), nous obtenons l'évolution de la réponse dans le temps. C'est ce que l'on appelle un modèle PK-PD.

Pour modéliser un délai entre l'administration du médicament et l'effet observé, des modèles PD indirects peuvent être utilisés. Dans ce cas, le médicament est supposé agir non plus directement sur l'effet, mais sur sa cinétique. La réponse au traitement, représentée par un compartiment R, est synthétisée à une vitesse constante k_{syn} et est dégradée à une vitesse k_{out} . Le médicament agit alors sur la synthèse ou la dégradation de la réponse, en activant ou en inhibant sa vitesse. Il en résulte quatre types de modèles d'action indirecte, selon l'action qu'a le médicament sur l'évolution de la réponse (Dayneka et al. 1993).

c) Modélisation K-PD

Cependant, les données de pharmacocinétiques ne sont pas toujours disponibles. C'est le cas dans nos deux bases de données. Pour pallier à ce manque d'information, Jacqmin et son équipe ont proposé une nouvelle approche, dite K-PD (Jacqmin et al. 2007) que nous utiliserons dans le développement de nos modèles. Il suffit de connaître les temps d'administration du médicament, et l'effet de celui-ci sur l'organisme, pour construire un modèle K-PD. La partie de pharmacocinétique est décrite par un compartiment virtuel recevant le médicament qui est ensuite éliminé à une vitesse constante KDE . Les paramètres reliés à la PK du médicament sont estimés à partir des données de PD seulement.

2- Modélisation de l'évolution tumorale

a) *Modélisation de la croissance tumorale*

Les premières tentatives pour décrire la dynamique de la tumeur étaient basées sur l'hypothèse que, dans des conditions idéales, le processus de croissance tumorale devait suivre un modèle exponentiel (Della Pasqua 2011). En effet, si l'on suppose que les cellules tumorales ont suffisamment de nutriments et d'oxygène pour se diviser, chaque cellule mère va donner naissance à deux cellules filles. Cependant, cette hypothèse de croissance exponentielle fut très peu observée, et sinon, pendant de très brèves périodes (Laird 1964). Au lieu de cela, la vitesse de croissance semble diminuer à mesure que la taille de la tumeur augmente, ce qui peut être expliquée par la mort naturelle des cellules manquant potentiellement de nutriments. Pour décrire cette croissance, Laird a alors proposé d'utiliser un modèle de Gompertz, où l'évolution de la taille tumorale y est décrite par l'expression suivante :

$$y(t) = y_0 \times \exp\left(\frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t})\right), \quad (3.2)$$

où y_0 représente la taille tumorale initiale, A est la taux de croissance initial et α représente le taux de ralentissement, dû à la mort naturelle des cellules. L'équation (1) est en fait la solution d'un système de deux équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = \lambda \times y \\ \frac{d\lambda}{dt} = -\alpha \times \lambda \end{cases} \quad (3.3)$$

avec comme conditions initiales $y(t = 0) = y_0$ et $\lambda(t = 0) = A$. La première équation de ce système décrit l'expansion de la tumeur, avec un taux de prolifération λ variant au cours du temps. Ce taux de prolifération va diminuer de façon exponentielle, pour décrire la mort naturelle des cellules tumorales.

Le modèle de Gompertz peut également s'écrire sous la forme suivante

$$\frac{dy}{dt} = -\alpha \times y \times \log\left(\frac{y}{\theta}\right) \quad (3.4)$$

où θ représente cette fois la taille maximale que la tumeur peut atteindre.

Après avoir été utilisé pour modéliser la dynamique tumorale lors d'essais sur des animaux, le modèle de Gompertz a permis de décrire correctement la croissance tumorale chez des patients atteints de myélomes multiples (Sullivan & Salmon 1972).

D'autres modèles de croissance tumorale sont couramment utilisés pour décrire des données collectées chez des patients ou lors d'essais de phase préclinique. Nous pouvons notamment citer le modèle de croissance linéaire (Wang et al. 2009), ou suivant une fonction logistique généralisée (Ribba et al. 2012). Cette dernière famille de fonction s'écrit sous la forme suivante :

$$\frac{dy}{dt} = \lambda \times y(t) \times \left(1 - \left(\frac{y(t)}{\theta}\right)^\phi\right) \quad (3.5)$$

Le paramètre λ représente le taux de prolifération des cellules tumorales. Le paramètre θ , quant à lui, représente la taille maximale que la tumeur peut mesurer. Lorsque ϕ est égal à 1, la fonction obtenue représente une croissance logistique. Par ailleurs, il est intéressant de noter que lorsque ce même paramètre ϕ tend vers 0, l'équation (4) devient une approximation du modèle de Gompertz (équation (3)), et lorsque ϕ devient grand, la tumeur atteint plus rapidement sa taille maximale.

Dans la suite de cette partie, nous allons présenter des modèles décrivant à la fois la croissance de la tumeur, mais également l'effet du traitement sur son évolution. Ces modèles sont appelés des modèles TGI, pour *tumor growth inhibition*, traduisible par inhibition de la croissance tumorale. Les modèles TGI peuvent être simplement descriptifs, avec pour seul but de décrire les données observées, ou ils peuvent s'attacher à décrire plus amplement les mécanismes de la tumeur et du traitement.

b) Modèles descriptifs

L'intérêt des modèles descriptifs réside dans le fait qu'ils s'écrivent de manière explicite, permettant ainsi une implémentation aisée et des calculs rapides. L'impact de chaque paramètre peut également être étudié facilement.

Pour décrire l'évolution de la taille tumorale chez des patients souffrant de cancer du poumon, Wang et son équipe ont proposé un modèle alliant une croissance linéaire de la taille tumorale, et une décroissance exponentielle due au traitement (Wang et al. 2009) :

$$y(t) = y_0 \times \exp(-\mu \times t) + \lambda \times t \quad (3.7)$$

Dans ce modèle, $y(t)$ représente l'évolution de la taille de la tumeur en fonction du temps, et y_0 est la taille tumorale au début du traitement. Deux autres paramètres sont inclus dans ce modèle : le paramètre μ permet de décrire la décroissance de la tumeur du fait du traitement, tandis que λ est le taux de croissance. Les auteurs ont utilisé une relation linéaire pour la croissance tumorale, tout en supposant que l'effet du traitement est implicitement inclus dans la valeur du paramètre. Ce modèle a ensuite été utilisé pour calculer le pourcentage de réduction de la tumeur à la huitième semaine de traitement. Cette métrique s'est avérée prédictive de la survie des patients inclus dans l'étude. Il est donc intéressant de pouvoir la déterminer, afin d'ajuster le traitement si nécessaire, le plus tôt possible.

Dans le cas du cancer de la prostate, Stein et collègues proposent de représenter l'évolution de la tumeur par une combinaison de deux exponentielles, l'une représentant la croissance, et l'autre la réduction de la tumeur :

$$y(t) = y_0(e^{-\mu \times t} + e^{\lambda \times t} - 1) \quad (3.8)$$

De la même façon que dans le modèle (3.7), l'évolution de la tumeur est représentée par la variable $y(t)$, y_0 étant la taille de la tumeur au début du traitement, μ le taux de réduction et λ le taux de croissance de la tumeur. Le terme (-1) est ajouté pour s'assurer que $y(0) = y_0$.

Claret et son équipe ont également étudié ce même modèle pour décrire la dynamique de cancers colorectaux métastasés, afin de déterminer le taux de croissance des tumeurs (Claret et al. 2013).

Malgré leur simplicité, ces modèles empiriques présentent un inconvénient majeur car ils n'intègrent pas explicitement l'effet du médicament. En effet, tous ces modèles décrivent une décroissance tumorale, mais seulement à travers une fonction qui n'est pas liée au traitement, à la dose administrée, ou au protocole d'administration suivi. Ainsi il n'est pas possible

d'utiliser ces modèles pour simuler des modifications dans les stratégies thérapeutiques. Ils sont néanmoins suffisants pour calculer des métriques prédictives de la survie des patients (taille tumorale au début du traitement, taux de réduction de la taille tumorale après deux mois de traitement, durée de réponse) (Bruno et al. 2014).

c) Modèles avec terme d'efficacité du traitement

Nous allons maintenant nous intéresser à des modèles écrits sous forme d'équations différentielles ordinaires (EDO) et qui permettent de décrire des variations de la taille tumorale. Généralement, de tels modèles ont pour expression :

$$\frac{dy}{dt} = \text{croissance} - \text{déclin} \quad (3.9)$$

où le terme de croissance peut prendre l'une des formes présentées ci-dessus, et le terme de déclin peut dépendre explicitement du traitement reçu.

Pour décrire l'évolution du cancer du rein métastatique, traité par chimiothérapie (everolimus), Stein et collègues ont proposé un modèle, dans lequel la croissance est linéaire, et le déclin de la tumeur dépend de la dose reçue (Stein et al. 2012) :

$$\frac{dy}{dt} = \lambda - \mu \times y \quad (3.10)$$

Ce modèle a été construit sur la base des données de 407 patients recevant 10 mg d'everolimus quotidiennement ou bien traités par placebo. Une réduction de la dose à 5 mg était autorisée en cas de toxicité trop importante. Pour décrire au mieux ces données, le paramètre μ , représentant l'efficacité du traitement, dépend de la dose administrée. Le paramètre λ , quant à lui, représente le taux de croissance de la tumeur lorsque celle-ci est traitée par placebo. La taille tumorale initiale est introduite comme covariable sur les deux paramètres. Ainsi, les paramètres prennent une valeur différente pour chaque individu, selon la taille de la tumeur au début du traitement. Ce modèle reste simple dans sa forme mais permet d'introduire l'effet du traitement, dépendant de la dose reçue. Les différents profils d'évolution tumorale ont ainsi pu être analysés et reproduits grâce à ce modèle.

Nous pouvons également nous intéresser à un modèle un peu plus complexe, développé par Claret et son équipe, pour décrire l'évolution de cancers colorectaux chez des patients traités par capecitabine. Ce modèle a ensuite été utilisé pour prédire la survie globale des patients recevant ce traitement (voir Chapitre 1-Partie III). Ce modèle suppose une croissance exponentielle de la tumeur. Sa particularité réside dans l'introduction d'un terme de résistance pour décrire le ralentissement de la décroissance tumorale (Claret et al. 2009) :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = \lambda y - \mu(t)Exposure(t)y \\ \mu(t) = \mu_0 \times e^{-res \times t} \\ y(0) = y_0 \end{cases} \quad (3.11)$$

où

- y représente la taille de la tumeur, et y_0 sa taille au début du traitement,
- λ représente le taux de croissance de la tumeur,
- $\mu(t)$ est le paramètre d'efficacité du traitement. Il est supposé décroître exponentiellement au cours du temps (à un taux res), représentant l'apparition de résistance de la tumeur au traitement.
- $Exposure(t)$ représente l'exposition au traitement au temps t . Les données pharmacocinétiques n'étant pas disponibles, la dose journalière a été utilisée pour décrire l'effet du traitement.

Ce modèle permet donc de décrire à la fois la croissance de la tumeur et l'action du traitement, mais également l'apparition progressive de résistance observée dans ce type de cancer.

Ce même modèle a ensuite été utilisé pour analyser l'évolution de cancer de la thyroïde chez des patients recevant de la motesanib (Lu et al. 2010). Les auteurs ont cette fois construit un modèle PK pour décrire l'évolution du médicament dans l'organisme. A partir de ce modèle PK, ils ont calculé l'exposition totale au traitement au cours du temps (AUC, *area under the curve*), et l'ont introduit dans le modèle comme étant le terme $Exposure(t)$.

Pour étudier l'efficacité de deux médicaments chimiothérapiques (capecitabine et docetaxel) pris seuls ou en combinaison pour traiter les cancers du sein métastatiques, Frances et

collègues ont développé un modèle K-PD permettant de décrire l'évolution de la tumeur ainsi que l'impact des traitements sur celle-ci (Frances et al. 2011) :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = \lambda \log\left(\frac{\theta}{y}\right)y - \mu_i e^{-res_i \times t} C_i(t)y \\ \frac{dC_i}{dt} = -KDE_i \times C_i(t) + u_i(t)C_i(0) \end{cases} \quad (3.12)$$

où

- y représente la taille de la tumeur
- θ représente la taille maximale que la tumeur peut atteindre. Dans ce modèle, θ est fixé à 10 cm
- μ_i représente l'efficacité du traitement, i permettant de différencier les valeurs du paramètre selon si la patiente reçoit de la capecitabine seule, du docetaxel seul, ou les deux médicaments combinés
- res_i représente l'apparition de résistance. De la même façon que dans le modèle (3.11), l'efficacité du traitement est supposée décroître exponentiellement avec le temps
- C_i représente la concentration en médicament, dont l'évolution est décrite suivant un modèle K-PD, dans lequel $u_i(t)$ décrit le protocole d'administration, $C_i(0)$ la concentration initiale, et KDE_i le taux d'élimination du médicament.

Ce modèle introduit un terme de croissance grâce auquel la tumeur ne peut pas grossir indéfiniment. Il reprend également le terme de résistance présent dans le modèle (3.11). Palliant au manque de données pharmacocinétiques, l'utilisation de l'approche K-PD permet de modéliser l'effet du médicament sur la tumeur, et les auteurs peuvent ainsi comparer les différents traitements étudiés.

Les différents modèles que nous avons présentés supposent que le médicament agit sur la tumeur en détruisant des cellules. Cependant, certains traitements sont connus pour ralentir la croissance de la tumeur plutôt que pour augmenter le taux de mort des cellules survivantes. C'est par exemple le cas de la combinaison entre gemcitabine et carboplatine, utilisée pour traiter les cancers du poumon. Ainsi Tham et collègues ont proposé un modèle qui diffère des précédents par l'action du traitement sur la tumeur (Tham et al. 2008) :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = (y_0 E(t) - y) \times k_2 y \\ E(t) = 1 - \frac{E_{max} \times C(t)}{EC_{50} - C(t)} \\ \frac{dC}{dt} = k_1 \times (C_0 - C) \end{cases} \quad (3.13)$$

La croissance tumorale est supposée suivre une loi logistique où la taille maximale que la tumeur peut atteindre est en fait sa taille initiale. En effet, si l'on reprend les notations de l'équation (3.5), on a :

$$\frac{dy}{dt} = \lambda y \left(1 - \frac{y}{\theta}\right) = \lambda y - \frac{\lambda}{\theta} y^2$$

En comparant cette expression avec celle du modèle (3.13), nous trouvons que $\lambda = k_2 \times y_0$ et $\theta = y_0$. Ainsi, après la réduction de la taille tumorale due au traitement, la tumeur va pouvoir grossir de nouveau jusqu'à sa taille initiale. L'action du médicament est introduite à l'aide d'un modèle du E_{max} , formulé de manière à réduire le taux de prolifération des cellules tumorales.

Le ralentissement de la croissance tumorale comme effet du traitement a également été utilisé pour décrire l'évolution de cancers de l'ovaire chez des patientes traitées par chimiothérapie (Wilbaux et al. 2014) :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = \lambda \left(1 - \frac{A2(t)}{A2_{50} + A2(t)}\right) - \mu y \\ \frac{dA1}{dt} = -k_{12} \times A1 \\ \frac{dA2}{dt} = k_{12} \times A1 - k_e \times A2 \end{cases} \quad (3.14)$$

Ce modèle utilise l'approche K-PD en raison de l'absence de données pharmacocinétiques. Le médicament est supposé inhiber la prolifération de la tumeur en suivant un modèle du E_{max} . La cinétique du médicament est quant à elle décrite à l'aide d'un modèle à deux compartiments, permettant un délai avant l'action du médicament.

Tous les modèles que nous venons de présenter permettent de décrire l'évolution de la taille tumorale au cours du temps et pendant un traitement. Certains modèles n'intègrent pas explicitement l'effet du traitement et ne peuvent pas être utilisés pour simuler des modifications dans le protocole thérapeutique (dose administrée, protocole d'administration, combinaison de traitements, ...). D'autres modèles décrivent quant à eux l'action qu'a le traitement sur la tumeur de manière explicite. Ainsi, certains auteurs construisent des modèles de manière à ce que le médicament active la mort des cellules tumorales tandis que d'autres auteurs estiment que le traitement ralentit la croissance de la tumeur. Le choix de l'hypothèse dépend de la nature du médicament étudié. La présence explicite de l'effet du médicament a l'avantage de permettre la modification du protocole thérapeutique, mais également de comprendre les mécanismes d'action du médicament sur la tumeur.

Ces modèles s'attachent à décrire le phénomène de croissance de la tumeur, et surtout l'impact qu'a le médicament sur celle-ci. Ainsi, les études sont menées à l'échelle de la tumeur. D'autres modèles sont développés à l'échelle cellulaire, afin de décrire l'évolution tumorale, et plus particulièrement l'émergence de résistance. Nous nous intéressons à ce type de modèle, puisque le phénomène de résistance est une caractéristique non négligeable du traitement par témozolomide.

3- Modélisation de l'émergence de résistance

a) Mécanismes d'apparition de la résistance

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels la tumeur peut développer de la résistance à la chimiothérapie (Tomasetti & Levy 2010). La résistance peut être temporaire ou bien permanente, auquel cas elle ne peut pas disparaître avec le temps. Elle peut aussi dépendre du dosage du médicament : la tumeur développe moins de résistance lorsque la dose reçue est forte. Elle peut, au contraire, être absolue, et les cellules résistantes ne sont donc jamais touchées par le traitement. L'émergence de résistance est un phénomène à la fois spontané, provoqué par des mutations aléatoires, et induit par le traitement. En effet, certains médicaments sont connus pour être mutagènes, c'est-à-dire qu'ils favorisent le

développement de résistance. C'est par exemple le cas du témozolomide, utilisé pour traiter les gliomes de bas-grade (Johnson et al. 2014; Kitange et al. 2009).

Nous pouvons distinguer différents types de résistance :

- résistance cinétique : ce terme réfère à la réduction de l'efficacité du traitement causée par le cycle cellulaire. En effet, certains médicaments agissent spécifiquement sur les cellules lors d'une certaine phase de la division cellulaire, par exemple lors de la synthèse de l'ADN. Ainsi, les cellules ne sont plus vulnérables en-dehors de cette phase, et elles ne seront pas touchées par le traitement si elles restent en phase de repos.
- résistance due aux mutations : durant le cycle cellulaire, des mutations génétiques peuvent se produire avec une probabilité très faible. Cet événement irréversible peut entraîner une insensibilité des cellules au traitement. La résistance due aux mutations peut aussi être provoquée par une surproduction d'un gène particulier, et donc la surexpression du phénotype. Le médicament ne peut ainsi pas agir sur toutes les copies du gène, provoquant l'apparition de résistance au sein de la tumeur.

b) Modèles d'apparition de la résistance

Pour étudier l'apparition de résistance due à l'utilisation de médicaments n'agissant que pendant une certaine phase du cycle cellulaire, Birkhead et collègues ont proposé un modèle distinguant quatre sous-populations de cellules tumorales (Birkhead et al. 1987) :

- les cellules prolifératives et sensibles x_1 ,
- les cellules quiescentes et sensibles x_2 ,
- les cellules prolifératives et résistantes x_3 ,
- les cellules quiescentes et résistantes x_4 .

En l'absence de traitement, le modèle est formulé de la manière suivante, à l'aide d'équations différentielles ordinaires (EDO) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = (\lambda - \mu - \eta - \epsilon)x_1 + \alpha x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = \eta x_1 - \alpha x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = \epsilon x_1 + (\lambda - \mu - \eta)x_3 + \alpha x_4 \\ \frac{dx_4}{dt} = \eta x_3 - \alpha x_4 \end{array} \right. \quad (3.15)$$

où

- λ correspond au taux de prolifération des cellules tumorales,
- μ représente le taux de mort des cellules prolifératives,
- η est le taux de passage du compartiment de prolifération au compartiment de repos,
- ϵ est le taux auquel les cellules prolifératives acquièrent la résistance au traitement,
- α représente le taux de passage du compartiment de repos au compartiment de prolifération.

Le traitement est supposé tuer une fraction constante A de cellules prolifératives sensibles. Seule la première équation du système (3.15) est donc modifiée :

$$\frac{dx_1}{dt} = (\lambda - \mu - \eta - \epsilon)x_1 + \alpha x_2 - Ax_1$$

Les auteurs ont utilisé ce modèle pour simuler l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques dans le cas du cancer du sein. Ils ont ainsi utilisé des paramètres cinétiques de la tumeur reportés dans la littérature, pour obtenir des simulations cohérentes avec la biologie du cancer du sein.

Un autre modèle, a été développé pour décrire l'émergence de résistance, due, cette fois, à des mutations génétiques aléatoires (Tomasetti & Levy 2010). Ces mutations sont modélisées en moyenne, et peuvent donc être décrites par un modèle déterministe, composé d'EDO :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = (\lambda - \gamma)x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = (\lambda - \gamma)x_2 + ux_1 \end{array} \right. \quad t \leq t^* \quad (3.16)$$

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = (\lambda - \gamma - \mu)x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = (\lambda - \gamma)x_2 + ux_1 \end{cases} \quad t > t^*$$

où :

- x_1 représente la sous-population sensible au traitement,
- x_2 représente la sous-population résistante au traitement,
- λ est le taux de prolifération des cellules,
- γ est le taux de mort naturelle des cellules,
- u est le taux moyen de mutation ces cellules sensibles en cellules résistantes,
- μ est le taux de mort des cellules due au traitement,
- t^* représente le début du traitement.

Ce modèle peut être complexifié pour prendre en compte l'administration de deux médicaments simultanément. La tumeur se compose alors de trois sous-populations, une sensible, une résistante au premier médicament, et la dernière population résistante au second médicament. Grâce à sa simplicité, ce modèle permet d'obtenir des résultats analytiques et d'analyser le comportement des différentes sous-populations cellulaires avant et pendant le traitement.

Cependant, pour décrire l'émergence de résistance due à des mutations aléatoires, les modèles stochastiques sont souvent préférés aux modèles basés sur des EDO. Tandis que les modèles EDO décrivent des quantités moyennes de cellules, les modèles stochastiques s'attachent à représenter les mutations aléatoires à un niveau microscopique, et à ne pas les modéliser en moyenne.

Un des premiers modèles stochastiques développé pour décrire l'émergence de résistance a été publié par Coldman et Goldie en 1986 (Coldman & Goldie 1986). Dans ce modèle, trois sous-populations de cellules sont considérées :

- les cellules souches C_0 , capables de se diviser un nombre infini de fois. A chaque division, une cellule souche donne naissance à deux cellules souches avec une probabilité p , à deux cellules transitoires avec une probabilité q et à une cellule de chaque type avec une probabilité $1 - p - q$,

- les cellules transitoires C , capables de se diviser un nombre limité de fois. Au sein de cette sous-population, nous pouvons différencier les cellules s'étant divisées i fois, que nous noterons C_i . Une cellule C_i donne naissance à deux cellules C_{i+1} ,
- les cellules de fin C_{n+1} , incapables de se diviser.

Au sein de chaque compartiment, les cellules peuvent mourir à un taux $\mu_i, i = 0, \dots, n + 1$. Pour décrire l'émergence de résistance au sein de la tumeur, les auteurs se concentrent sur les événements se produisant au sein des cellules souches. Ainsi, lorsqu'une cellule souche donne naissance à deux autres cellules souches, la population de ces cellules augmente de 1, et nous appellerons cet événement une naissance. Lorsqu'une cellule souche se divise en une cellule souche et une cellule transitoire, le nombre total de cellules souches reste inchangé, et cet événement sera mentionné comme étant un renouvellement. De la même façon, une migration, une mort ou une division en deux cellules transitoires résulte en une perte d'une cellule souche et sera mentionné comme mort. Les cellules résistantes sont supposées apparaître au sein des cellules souches. Les cellules sensibles au traitement sont notées S , tandis que les cellules résistantes sont notées R . Les transitions entre les compartiments S et R se produisent à des fréquences déterminées par les paramètres suivants :

- α : probabilité qu'une cellule résistante soit produite lors d'une naissance d'une cellule souche,
- β : probabilité qu'une cellule résistante soit produite lors d'un renouvellement d'une cellule souche,
- γ : taux de mutation spontanée de cellule sensible en cellule souche.

Toutes cellules filles provenant d'une cellule résistante sont supposées être résistantes au traitement. A l'aide de ces différentes hypothèses, les auteurs s'intéressent au calcul de la probabilité suivante :

$$P_{ij}(t) = p(S(t) = i, R(t) = j) \quad (3.17)$$

Cela permet de calculer ensuite le nombre attendu de cellules sensibles et de cellules résistantes au cours du temps, ainsi que la probabilité de cure de la tumeur.

Ce modèle a été repris et modifié, notamment par Komarova (Komarova 2006; Komarova & Wodarz 2007). Dans un premier article, le modèle proposé distingue quatre types de cellules

cancéreuses, et la dynamique tumorale est définie comme la suite des transitions entre les différentes populations cellulaires (Komarova 2006). Dans ce modèle, quatre événements sont considérés. Présentons le cas où deux types de cellules sont présents dans la population : les cellules sensibles au traitement S , et les cellules résistantes R . Une cellule S a une certaine probabilité de subir un des événements suivants :

- division exacte : la cellule S se divise et donne naissance à deux cellules du même type. Ainsi, le nombre de cellules S augmente de 1.
- mutation : la cellule S donne naissance à une cellule S et à une cellule R . Ainsi le nombre de cellules S reste stable tandis que le nombre de cellules R augmente de 1.
- transformation : la cellule S se transforme en cellule R , à cause de facteurs environnementaux ou du fait du traitement mutagène. Le nombre de cellules R augmente donc de 1, tandis que le nombre de cellules S diminue.
- mort : la cellule S meurt, impliquant une diminution du nombre de cellules S .

Dans ce modèle, le traitement peut être constitué de plusieurs médicaments donnés simultanément et les cellules sont alors résistantes à un ou plusieurs de ces médicaments. Les hypothèses présentées ci-dessus permettent alors d'étudier la probabilité d'apparition de résistance avant et pendant le traitement, ainsi que les conditions nécessaires pour que le traitement soit efficace.

Dans un second modèle, une sous-population de cellules quiescentes est ajoutée (Komarova & Wodarz 2007). Les différents événements sont semblables à ceux présentés plus haut, avec en plus la possibilité pour une cellule proliférative de devenir quiescente, et inversement. En l'absence de résistance, ce modèle permet d'étudier la croissance et la décroissance de la tumeur avant et pendant le traitement, à l'aide de résultats analytiques du modèle considéré. Les auteurs introduisent ensuite la possibilité pour une cellule sensible de muter en cellule résistante, et analysent l'impact des différents paramètres sur la probabilité d'émergence de résistance.

L'équipe de Michor propose, quant à elle, un modèle plus général, dans lequel le traitement peut à la fois altérer le taux de prolifération des cellules tumorales et augmenter le taux de mort cellulaire (Foo & Michor 2009; Foo & Michor 2010). Ce modèle diffère de ceux présentés précédemment du fait de l'impact du traitement sur la tumeur, qui n'est plus

seulement ajouté au modèle de manière à tuer une certaine proportion de cellules tumorales. Le modèle développé par Foo et collègues permet de différencier deux types de cellules : les cellules sensibles à la chimiothérapie et les cellules résistantes. Chaque cellule peut se diviser et mourir, et les cellules sensibles ont une probabilité u de muter en cellules résistantes. Les probabilités de transition du processus stochastique s'écrivent sous la forme suivante (Foo & Michor 2009) :

$$\left\{ \begin{array}{l} p((S_{n+1}, R_{n+1}) = (S_n + 1, R_n) | (S_n, R_n)) = \frac{\lambda_S S_n (1 - u)}{T_n} \\ p((S_{n+1}, R_{n+1}) = (S_n - 1, R_n) | (S_n, R_n)) = \frac{\mu_S S_n}{T_n} \\ p((S_{n+1}, R_{n+1}) = (S_n, R_n + 1) | (S_n, R_n)) = \frac{\lambda_R R_n + \lambda_S u S_n}{T_n} \\ p((S_{n+1}, R_{n+1}) = (S_n, R_n - 1) | (S_n, R_n)) = \frac{\mu_R R_n}{T_n} \end{array} \right. \quad (3.18)$$

où

- S_n et R_n sont respectivement le nombre de cellules sensibles et résistantes au temps t_n ,
- λ_S et λ_R sont les taux de prolifération respectifs des cellules sensibles et résistantes,
- μ_S et μ_R sont les taux de mort respectifs des cellules sensibles et résistantes
- $T_n = S_n \times (\lambda_S + \mu_S) + R_n \times (\lambda_R + \mu_R)$ permet de normaliser les probabilités à 1.

Les auteurs s'intéressent, dans cette publication, aux traitements consistant à traiter certains jours et à faire des pauses sans traitement pendant quelques jours. Ils supposent alors que les taux de prolifération et de mort des cellules sensibles et résistantes vont prendre une valeur différente selon si la tumeur est traitée ou non. Cette hypothèse leur permet d'analyser le comportement de la tumeur en présence de traitement, et de calculer la probabilité d'émergence de résistance sous différentes conditions :

- traitement continu ou non,
- pré-existence de cellules résistantes ou non,
- résistance absolue ou partielle.

Le principal avantage de ce modèle réside dans l'obtention de résultats analytiques, permettant d'étudier l'impact de chaque paramètre sur la dynamique de la tumeur et sur la probabilité d'émergence de résistance.

Ce modèle a ensuite été étendu pour permettre l'étude de protocoles thérapeutiques de manière plus générale (Foo & Michor 2010). Les mêmes populations de cellules et les mêmes événements sont considérés. Dans ce nouveau modèle cependant, les paramètres de prolifération et de mort des cellules sont des fonctions du temps. Dans un premier temps, les auteurs décrivent l'évolution de la concentration en médicament à l'aide d'un modèle PK. Ils étudient ensuite la relation entre les paramètres du modèle (taux de prolifération et taux de mort des cellules) et la concentration en médicament. Cela permet alors de faire varier les paramètres du modèle, tout en intégrant la cinétique du médicament. Les auteurs calculent enfin la probabilité d'émergence de résistance sous ces hypothèses. Ils peuvent alors utiliser ce résultat pour tester différentes stratégies thérapeutiques, afin de minimiser le risque de progression de la maladie due à l'apparition de la résistance. Ce modèle a été appliqué pour étudier l'émergence de résistance dans les cancers du poumon, traités par erlotinib (Foo et al. 2012). Cette application a été présentée dans la partie III de ce même chapitre.

Les différents modèles que nous venons de présenter s'attachent à décrire particulièrement l'émergence de la résistance au sein de la tumeur, en supposant généralement que ce phénomène est provoqué par des mutations de cellules sensibles. Afin de garder l'aléatoire inhérent à ce phénomène, les auteurs choisissent une approche stochastique, afin de décrire à un niveau microscopique les transitions entre les différentes sous-populations cellulaires. Les modèles permettent alors de calculer des probabilités d'intérêt (probabilité de cure de la tumeur, probabilité d'apparition de la résistance) et de simuler la dynamique tumorale moyenne. Les résultats peuvent être utilisés pour comparer différents protocoles thérapeutiques. L'application principale de cette méthode a été effectuée par Foo et collègues (Foo et al. 2012). Cependant, les paramètres utilisés pour les différentes simulations n'ont pas tous été estimés sur une population de patients. En effet, les paramètres relatifs à la cinétique des cellules sensibles et résistantes ont été mesurés *in vitro*, ce qui empêche d'établir des prédictions absolues quant au moment d'apparition de la résistance, du fait des échelles de temps différentes entre les cinétiques *in vitro* et *in vivo*. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas utilisé de stratégie d'optimisation pour définir le protocole thérapeutique à tester en essai clinique. Ils ont simplement choisi cinq protocoles à simuler et ont proposé celui prolongeant de manière la plus efficace la réponse tumorale.

Dans notre dernier travail de recherche, nous nous inspirons de ces travaux pour construire un modèle prenant en compte le phénomène de résistance. Nous souhaitons cependant estimer les paramètres du modèle sur la population de patients traités par témozolomide, puisque la résistance à ce traitement est particulièrement limitante, pour obtenir des simulations cohérentes avec les observations effectuées. Cela nous permettra d'appliquer une stratégie d'optimisation sur le protocole thérapeutique, afin de prolonger efficacement la durée de réponse des patients.

4- Modélisation des gliomes de bas-grade

Après avoir présenté différents modèles utilisés pour décrire l'évolution d'une tumeur ou l'apparition de résistance avant et pendant une thérapie, nous allons maintenant décrire les modèles utilisés plus spécifiquement pour décrire l'évolution des gliomes de bas-grade.

a) Modèles à plusieurs dimensions

Une particularité des gliomes de bas-grade est la diffusion des cellules tumorales dans le tissu sain du cerveau. Ainsi, la prise en compte de l'espace dans le modèle permet de traduire ce phénomène, à l'aide d'équations aux dérivées partielles (EDP).

Le premier modèle permettant de mesurer la croissance d'un gliome a été proposé par Murray au début des années 1990. Le problème est formulé comme une équation de conservation (Murray 2002) :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \lambda \times c \quad (3.19)$$

où

- $c(\mathbf{x}, t)$ désigne la densité tumorale en \mathbf{x} et au temps t ,
- D est le coefficient de diffusion, représentant la mobilité des cellules tumorales,
- λ représente le taux de prolifération des cellules.

L'équation (3.19) régit la variation de la densité cellulaire des gliomes. Cette variation est ainsi due à la diffusion des cellules tumorales dans le cerveau, et à la prolifération de la tumeur. La particularité de ce modèle, par rapport à ceux présentés précédemment, est qu'il est défini dans l'espace. Ainsi, on ne décrit plus seulement la taille de la tumeur, mais également sa forme.

Ce modèle a par la suite été modifié pour prendre en compte l'hétérogénéité au sein du cerveau. En effet, les cellules tumorales se diffusent plus rapidement au sein de la matière blanche. Le modèle s'écrit alors (Swanson et al. 2002a) :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x}) \nabla c) + \lambda \times c$$

où $D(\mathbf{x})$ prend deux valeurs selon si \mathbf{x} est dans la matière blanche ou la matière grise.

Ce modèle permet ainsi de simuler l'évolution des gliomes de bas-grade dans le cerveau et d'observer des cellules tumorales non détectées par les images médicales dû à la faible densité cellulaire. Les paramètres de ce modèle ont pu être estimés en utilisant des données *in vivo* de patients (Swanson et al. 2002a; Swanson et al. 2003).

Différentes modifications de ce modèle ont été présentées, notamment pour modéliser l'impact des différents traitements sur l'évolution des gliomes (Swanson et al. 2003; Harpold et al. 2007). Pour comprendre l'impact de la chirurgie, et les causes de la récurrence de la tumeur, le même modèle a été appliqué, en remplaçant la loi de croissance exponentielle par une loi de croissance logistique (Swanson et al. 2007). L'utilisation de la loi logistique permet ici d'éviter une trop forte densité cellulaire au cœur de la tumeur, et donc de garder des valeurs réalistes (Gerin et al. 2012). Le modèle s'écrit sous la forme suivante :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c + \lambda \times c \times \left(1 - \frac{c}{c_{max}}\right)$$

Dans les simulations, la tumeur croît tout d'abord de manière naturelle. Puis, pour représenter l'impact de la chirurgie, la densité cellulaire est supposée nulle à l'endroit de la résection. Cela permet d'observer la récurrence de la tumeur à partir des cellules qui n'avaient pas été enlevées par la chirurgie. A partir de données d'IRM, les auteurs ont ensuite pu estimer les paramètres du modèles pour 70 patients atteints de glioblastomes et ayant subi une chirurgie. En supposant que les patients décèdent lorsque la tumeur atteint une taille moyenne équivalente à une sphère de 3 cm de rayon, le temps de survie de chaque patient a pu être

calculé à partir des simulations du modèle. Les auteurs ont finalement montré que les prédictions ainsi obtenues étaient en accord avec les observations des temps de survie des patients.

Ce même modèle a été utilisé pour estimer le moment d'apparition de la tumeur dans le cerveau (Gerin et al. 2012). Grâce à ce modèle, les auteurs ont pu différencier deux types de gliomes de bas-grade : ceux évoluant très doucement et apparaissant pendant l'adolescence, et les gliomes de bas-grade évoluant lentement et apparaissant plus tard, à l'âge adulte.

Le modèle (3.19) a également été modifié pour prendre en compte l'effet de la chimiothérapie sur les gliomes de bas-grade, dans un premier temps en considérant que la répartition de la chimiothérapie est la même à travers le cerveau (Swanson et al. 2002b) :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x}) \nabla c) + \lambda \times c - \mu(t) \times c \quad (3.20)$$

où $\mu(t)$ est nul si le patient ne reçoit pas de traitement, non nul sinon. Dans un second temps, les auteurs prennent en compte l'hétérogénéité du cerveau pour la répartition du médicament également. En effet, la chimiothérapie devrait être plus efficace dans la matière grise du fait de la vélocité plus faible des cellules. La fonction μ du modèle (3.20) devient donc dépendante du temps t , mais également de la localisation \mathbf{x} . Grâce à ce modèle, les auteurs montrent que bien que le nombre de cellules diminue avec la chimiothérapie, la tumeur tend à grossir dans l'espace à cause de la mobilité élevée des cellules dans la matière blanche. Ainsi, la taille de la tumeur semble décroître sur les IRM, car la densité cellulaire est trop faible pour être détectée. Mais selon les simulations, les cellules tumorales ont surtout infiltré le cerveau, ce qui expliquerait que les gliomes ne soient pas curables. Cela met également en évidence les problèmes causés par les images médicales qui ne sont pas assez précises pour ce type de tumeur.

Récemment, Badoual et collègues ont proposé un modèle prenant en compte la présence d'œdème au sein de la tumeur. Ils affirment en effet que les mesures faites à partir des IRM ne sont pas liées à la densité des cellules tumorales, mais plutôt à la densité de l'œdème associé (Badoual et al. 2014). Le modèle est composé de deux équations, la première régissant l'évolution de la densité des cellules tumorales, la seconde décrivant l'évolution de l'œdème. La première de ces équations est basée sur le modèle de Murray (équation (3.19)), et leur modèle s'écrit sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + \lambda \times c \times (1 - c) \\ \frac{\partial \xi}{\partial t} = \alpha \times c \times (\xi_m - \xi) - \mu \times \xi^\gamma \end{cases} \quad (3.21)$$

où :

- c représente la densité de cellules tumorales suivant une loi de croissance logistique avec $c_{max} = 1$,
- ξ est la fraction du volume occupée par l'œdème
- ξ_m est la valeur maximale que peut atteindre l'œdème
- α représente le taux de production de l'œdème, production dépendant également de la densité de cellules tumorales,
- μ et γ sont les paramètres reliés au drainage de l'œdème

Ce modèle permet de décrire l'impact de la radiothérapie sur les gliomes de bas-grade, en supposant que ce traitement tue une fraction des cellules tumorales. La présence d'œdème permet de reproduire une réponse prolongée suite à la radiothérapie, phénomène observé chez des patients. Sans inclure l'œdème dans le modèle, la tumeur croît dès que le traitement est arrêté.

Les modèles présentés s'expriment à l'aide d'équations aux dérivées partielles (EDP), afin de décrire l'évolution dans le temps et dans l'espace des gliomes de bas-grade. La modélisation à l'aide d'EDP permet d'obtenir des résultats plus précis et plus réalistes puisque ce n'est pas seulement la taille de la tumeur qui est décrite, mais également sa forme. Cependant, il est actuellement difficile d'estimer les paramètres du modèle pour une population de patients. Ainsi, dans certains modèles, les paramètres ont été estimés de manière individuelle à partir de deux IRM de patients, ou bien leurs valeurs ont été fixées et une analyse de sensibilité a été menée pour évaluer l'impact des paramètres.

Nous pouvons également nous intéresser à des modèles développés sur la base d'EDO, et qui ne prennent donc pas en compte l'aspect spatial de la tumeur. Ainsi, ils permettent de décrire l'évolution tumorale en termes de taille, mais pas en termes de forme. Ces modèles peuvent paraître moins précis, puisqu'ils n'incluent pas le phénomène de diffusion, pourtant important dans le développement des gliomes de bas-grade. Cependant, de tels modèles peuvent être analysés dans une approche de population, permettant l'étude d'un grand nombre de patients, et l'estimation des paramètres du modèle.

b) Modèles sans notion d'espace

Le modèle de Ribba et collègues distingue deux types de cellules tumorales : les cellules prolifératives et les cellules quiescentes (Ribba et al. 2012). En effet, d'après des études des tissus tumoraux, un gliome de bas-grade est très majoritairement composé de cellules qui ne se divisent pas, pouvant expliquer la croissance lente de cette tumeur. Le modèle a été développé sur la base de 21 patients traités par PCV. La chimiothérapie est supposée affecter les deux types de cellules. De la même façon que la présence de l'œdème dans le modèle (3.21), la présence de cellules quiescentes permet de décrire la réponse prolongée observée à la suite du traitement. Le modèle sera présenté plus en détails dans le chapitre 2.

A l'aide d'EDO, Faivre et collègues s'attachent à décrire l'effet cytotoxique et anti-angiogénique du témozolomide (TMZ) sur les gliomes de bas-grade (Faivre et al. 2013). Pour cela, ils modélisent l'évolution des cellules tumorales, mais également des cellules endothéliales, à l'aide d'EDO. Ils construisent également un modèle PK-PD pour le TMZ, permettant ainsi de simuler différents protocoles thérapeutiques. Dans ce modèle, l'efficacité du traitement ne dépend pas de sa concentration. En effet, il suffit qu'il y ait suffisamment de TMZ dans l'organisme pour qu'il ait un impact sur les cellules. Un terme de résistance est ajouté à l'effet cytotoxique du TMZ. L'efficacité du traitement est supposée décroître exponentiellement avec l'exposition totale au TMZ. Cela signifie que la tumeur développe de la résistance au traitement à mesure qu'elle y ait exposée. Les auteurs ont ensuite utilisé ce modèle pour simuler l'évolution de gliomes de bas-grade traités par le protocole habituel de TMZ, qu'ils ont comparée à l'évolution de la tumeur traitée à plus faible dose durant 42 jours. Le modèle montre que le second protocole induit une régression de la taille tumorale du fait de l'effet anti-angiogénique du TMZ, alors que le protocole habituel provoque l'émergence de résistance des cellules tumorales.

Dans nos travaux, nous souhaitons étudier une large population de patients, puis déterminer une dynamique tumorale typique et la variabilité autour de cette dynamique. Pour cela, l'estimation des paramètres du modèle est primordiale. De ce fait, il nous est difficile de construire un modèle à base d'EDP, car les outils d'estimation de paramètres avec ce type de modèles commencent tout juste à être développés (Grenier et al. 2014). Puisque les modèles à

base d'EDO ont prouvé leur capacité à décrire l'évolution de la taille des gliomes de bas-grade, nous allons appliquer cette stratégie pour analyser nos données. Dans la partie suivante, nous présentons les outils utilisés pour mener cette analyse de population.

V- ANALYSE PAR APPROCHE DE POPULATION

1- Définition

Durant les étapes du développement du médicament, les tests sont menés sur plusieurs individus, et les données (de concentration, de réponse, de taille tumorale, ...) sont obtenues de façon répétée pour tous ces individus. Trois types de variabilité sont alors considérés au sein de la population (figure 7) :

- variabilité inter-individus : variabilité entre les sujets au sein de la population. Elle quantifie l'écart entre une valeur de population, obtenue pour un patient dit typique, et une valeur obtenue pour un patient particulier.
- variabilité intra-individu : variabilité entre les différentes observations de chaque sujet, qui peut être due à une variabilité des paramètres au cours du temps.
- variabilité résiduelle : elle correspond à la variabilité restante, non expliquée par le modèle. Elle quantifie l'écart entre la valeur observée et la valeur prédite par le modèle pour chaque individu. Elle peut être due à des erreurs analytiques ou à la variabilité intra-individu.

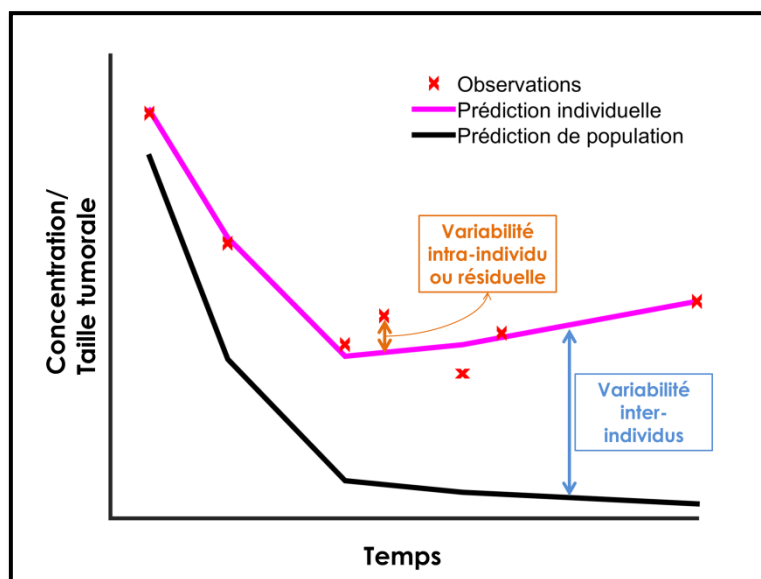


Figure 7 : Illustration des différents types de variabilité observés au sein d'une population

Pour analyser ces données, plusieurs approches de population peuvent être considérées :

- regroupement naïf des données : cette méthode combine toutes les données individuelles ensemble, comme s'il s'agissait d'un seul individu. Cette approche est simple, mais elle ne permet pas de différencier les variabilités inter- et intra-individus.
- approche en deux étapes : tout d'abord les données individuelles sont analysées séparément, et les paramètres individuels sont estimés par régression non linéaire. Dans un second temps, nous calculons les statistiques descriptives de la distribution des paramètres individuels, pour déterminer une valeur typique, et une variance. Cependant, cette approche nécessite un nombre important de données individuelles, et elle ne prend pas en compte l'imprécision des paramètres individuels lors de la seconde étape.
- modèle à effets mixtes : l'utilisation de modèles à effets mixtes, introduite par Sheiner et collègues, permet l'estimation des paramètres moyens ainsi que des paramètres de variance en utilisant les données de tous les patients (Sheiner et al. 1977). Cette dernière approche est la plus satisfaisante et la plus utilisée. Nous nous attachons donc à la décrire dans la suite de cette partie.

2- Modèles à effets mixtes

L'analyse de données répétées sur plusieurs sujets nécessite de pouvoir distinguer les différentes sources de variabilité. Les modèles à effets mixtes ont été développés dans ce contexte.

Pour la suite de cette partie, nous notons N le nombre de sujets et $y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})$ le vecteurs des n_i observations pour le sujet i , i allant de 1 à N .

Les modèles à effets mixtes se définissent de manière hiérarchique. Dans un premier temps, nous décrivons chaque vecteur d'observations individuelles à l'aide d'un modèle structurel f , et d'un modèle d'erreur résiduelle g , paramétrés de façon individuelle :

$$y_{ij} = f(\phi_i, t_{ij}) + g(\phi_i, t_{ij})\varepsilon_{ij} \quad (4.1)$$

où

- ϕ_i désigne le vecteur de paramètres de l'individu i ,
- t_{ij} est le temps auquel l'observation y_{ij} est mesurée,
- ε_{ij} est une variable aléatoire réelle indépendante de ϕ_i , représentant l'erreur commise sur l'observation j du sujet i , et telle que

$$\varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0,1), i = 1 \text{ à } N, j = 1 \text{ à } n_i$$

- g est le modèle d'erreur résiduelle et permet de prendre en compte les écarts du modèle structurel aux données (variabilité résiduelle). Trois types de modèle d'erreur résiduelle sont principalement utilisés :
 - Modèle additif : $y_{ij} = f(\phi_i, t_{ij}) + a \times \varepsilon_{ij}$. Dans ce cas, l'erreur ne dépend pas de la valeur de la prédiction du modèle.
 - Modèle proportionnel : $y_{ij} = f(\phi_i, t_{ij}) \times (1 + a \times \varepsilon_{ij})$. Dans ce cas, l'erreur dépend de la valeur de la prédiction du modèle.
 - Modèle hybride : $y_{ij} = f(\phi_i, t_{ij}) \times (1 + a_1 \times \varepsilon_{ij,1}) + a_2 \times \varepsilon_{ij,2}$.
- f est le modèle structurel, choisi pour décrire au mieux les observations individuelles et la variabilité propre à chaque sujet. Ce modèle peut être linéaire ou non-linéaire en ϕ_i .

Dans un second temps, nous définissons les paramètres individuels comme des variables aléatoires pour décrire la variabilité inter-individus. Les différences entre les individus peuvent en partie s'expliquer par des facteurs démographiques (âge, poids, ...) ou génétiques (mutations, ...) par exemple. Ces facteurs sont alors intégrés au modèle à l'aide de covariables. La part de variabilité non expliquée par ces caractéristiques connues est alors supposée aléatoire. De ce fait, les paramètres individuels sont définis comme des variables indépendantes, dont la loi peut dépendre de covariables :

$$\phi_i = h(\mu, \beta, C_i) + \eta_i \quad (4.2)$$

où

- μ représente le vecteur des effets fixes et correspond à la valeur dite typique du paramètre, pour la valeur de covariable de référence,
- C_i est un ensemble de covariables pour le sujet i ,

- β représente l'impact de la covariable sur la valeur typique μ , au travers de la fonction h , à déterminer.
- η_i représente le vecteur des effets aléatoires décrivant la variabilité inter-individus, et est tel que

$$\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \quad i = 1 \text{ à } N$$

Pour résumer, nous devons estimer quatre types de paramètres :

- les paramètres d'effets fixes (ou paramètre de population) : μ
- les paramètres d'effets aléatoires définis par une matrice de variance-covariance : Ω ,
- les paramètres représentant l'effet des covariables : β ,
- les paramètres d'effets aléatoires quantifiant l'erreur résiduelle : α .

Nous notons $\theta = (\mu, \beta, \Omega, \alpha)$ le vecteur des paramètres de population. L'estimation de ce vecteur de paramètres θ permet d'établir l'évolution typique du phénomène observé, ainsi que sa variabilité au sein de la population. Les modèles à effets mixtes permettent également d'étudier l'évolution du phénomène pour chaque individu en étudiant la probabilité *a posteriori* des paramètres individuels $\phi_i : p(\phi_i | y_i; \theta)$.

3- Estimation paramétrique

Une fois le modèle structurel déterminé, il reste à estimer la valeur du paramètre θ permettant de décrire au mieux les données. L'estimateur le plus naturel pour les paramètres de population est l'estimateur du maximum de vraisemblance (MLE, *maximum likelihood estimate*). Cependant, le calcul du MLE dans le cas des modèles à effets mixtes est généralement compliqué du fait que la vraisemblance est rarement explicite.

a) *Expression générale de la vraisemblance*

Pour la suite de cette partie, nous qualifions les paramètres individuels ϕ_i de non-observés, tandis que les données observées sont les y_i . Nous notons alors (y_i, ϕ_i) les données complètes. Nous cherchons ici à exprimer la vraisemblance des données observées, pour ensuite déterminer le paramètre θ permettant de maximiser cette vraisemblance. Pour cela,

nous exprimons tout d'abord la log-vraisemblance des données complètes, en gardant les mêmes notations que celles introduites pour présenter les modèles à effets mixtes :

$$\begin{aligned}
 \log p(y, \phi; \theta) &= \sum_{i=1}^N \log p(y_i, \phi_i; \theta) \\
 &= \sum_{i=1}^N \log p(\phi_i | \theta) + \log p(y_i | \phi_i; \theta) \\
 \log p(y, \phi | \theta) &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{n_i} \log \left(2\pi g^2(\phi_i, t_{ij}) \right) - \frac{N}{2} \log(2\pi |\Omega|) \\
 &\quad - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(y_{ij} - f(\phi_i, t_{ij}))^2}{2g^2(\phi_i, t_{ij})} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\phi_i - \mu) \Omega^{-1} (\phi_i - \mu)'
 \end{aligned} \tag{4.3}$$

La vraisemblance des données observées $p(y|\theta)$ se calcule alors en intégrant la vraisemblance des données complètes par rapport aux données manquantes ϕ :

$$p(y|\theta) = \int p(y, \phi; \theta) d\phi. \tag{4.4}$$

Nous cherchons à maximiser cette quantité, c'est-à-dire à trouver $\hat{\theta}$ tel que

$$\hat{\theta} = \underset{\theta}{\operatorname{argmax}} p(y|\theta). \tag{4.5}$$

Dans le cas d'un modèle mixte linéaire, l'intégration (4.4) a une expression analytique et le calcul du maximum de vraisemblance peut être réalisé à l'aide de nombreux algorithmes d'optimisation. Cependant, dans le cas de modèles mixtes non linéaires, que nous utiliserons par la suite, la vraisemblance des observations n'a pas d'expression analytique, et l'estimation du maximum de vraisemblance n'est pas directe. Certaines méthodes d'estimation du maximum de vraisemblance se basent alors sur la vraisemblance des données complètes, qui a une forme explicite (équation (4.3)). Ces méthodes sont tout particulièrement adaptées à l'estimation des paramètres dans le cadre de modèles à effets mixtes. Dans la suite de cette partie, nous nous proposons de présenter l'algorithme utilisé dans ce travail.

b) Estimation des paramètres de population

L'algorithme EM

L'algorithme EM (*Expectation-Maximization*) a été introduit en 1977 par Dempster et son équipe (Dempster et al. 1977). Cet algorithme est un processus itératif permettant d'estimer le maximum de vraisemblance dans le cas de modèles à données non observées. L'idée de cet algorithme repose sur le fait que nous aimerions choisir θ de telle façon à maximiser la vraisemblance des données complètes $p(y, \phi; \theta)$. Or, puisque les paramètres individuels ϕ ne sont pas observés, cette quantité n'est pas connue et nous ne pouvons pas la maximiser. En revanche, il est possible d'optimiser son espérance conditionnelle, connaissant les données observées y par rapport au paramètre θ . Ainsi, nous nous intéressons à la quantité suivante, pour tout couple $(\theta, \theta') \in \Theta^2$:

$$Q(\theta|\theta') = \mathbb{E}(\log p(y, \phi; \theta) | y, \theta'). \quad (4.6)$$

Cette espérance conditionnelle possède une propriété de monotonie : tout accroissement de Q augmente la vraisemblance des données observées. Ainsi, pour tout $(\theta, \theta') \in \Theta^2$:

$$Q(\theta|\theta') \geq Q(\theta'|\theta') \Rightarrow \log p(y|\theta) \geq \log p(y|\theta')$$

Cette propriété justifie le fonctionnement de l'algorithme EM par maximisations successives de Q pour obtenir un estimateur de θ .

Nous allons maintenant décrire les deux étapes de l'algorithme. Notons $(\theta_k)_{k \geq 0}$ la suite des estimateurs obtenus au cours de l'algorithme. L'itération k de l'algorithme EM se décompose alors en deux étapes :

- étape E : estimation de l'espérance conditionnelle $Q_k(\theta) = Q(\theta|\theta_{k-1})$ de la log-vraisemblance complète, connaissant les données y et la valeur du paramètre θ_{k-1} obtenue à l'étape précédente
- étape M : actualisation de l'estimateur suite à la maximisation de la fonction obtenue à l'étape E. Nous obtenons donc :

$$\theta_k = \underset{\theta}{\operatorname{argmax}} Q_k(\theta).$$

L'estimateur $\hat{\theta}$ retenu est la valeur obtenue lors de la dernière itération de l'algorithme. La convergence de l'algorithme EM vers un point stationnaire a été démontrée par Dempster et

al. (Dempster et al. 1977). Cependant la mise en œuvre de cet algorithme pose quelques problèmes d'ordre pratique : lenteur de la convergence ou difficultés de calcul à l'étape E. Pour pallier à ces problèmes, des versions stochastiques de l'algorithme ont été développées. Elles permettent d'approcher la quantité $Q_k(\theta)$ par des méthodes de Monte-Carlo plutôt que de la calculer de façon exacte.

L'algorithme SAEM

L'algorithme SAEM (*Stochastic Approximation of EM*) est une variante stochastique de l'algorithme EM présenté ci-dessus, introduite par Delyon et collègues (Delyon et al. 1999). Il s'agit de donner une approximation par une approche de Monte-Carlo de l'étape E de l'algorithme EM en échantillonnant des données non observées dans leur distribution conditionnelle $p(\phi|y; \theta_{k-1})$. L'itération k de l'algorithme SAEM se déroule de la façon suivante :

- étape S : simulation d'une réalisation des données non observées : $\phi_k \sim p(\cdot|y; \theta_{k-1})$
 La simulation exacte de cette loi conditionnelle n'est pas toujours réalisable. Dans ce cas, une réalisation ϕ_k est obtenue par une chaîne de Markov $\tilde{\phi}$ convergeant vers la distribution $p(\cdot|y, \theta_{k-1})$. Notons $q(\cdot|.)$ la loi choisie pour simuler la chaîne de Markov $\tilde{\phi}$. Cette étape consiste alors en M itérations d'un algorithme de Metropolis-Hastings :
 - initialisation : $\tilde{\phi}_0 = \phi_{k-1}$
 - pour $m = 1, \dots, M$, un candidat $\tilde{\phi}_m$ est tiré sous la distribution $q(\phi_{k-1}|\cdot)$, et est retenu avec une probabilité

$$\alpha = \frac{p(\tilde{\phi}_m|y, \theta_{k-1})q(\phi_{k-1}|\tilde{\phi}_m)}{p(\phi_{k-1}|y, \theta_{k-1})q(\phi_{k-1}|\tilde{\phi}_m)}$$
 - $\phi_k = \tilde{\phi}_M$ avec la probabilité α ,
 $\phi_k = \phi_{k-1}$ avec la probabilité $1 - \alpha$.
- étape SA : actualisation de la quantité $Q_k(\theta)$ selon l'expression suivante :

$$Q_k(\theta) = Q_{k-1}(\theta) + \gamma_k(\log p(y, \phi_k; \theta) - Q_{k-1}(\theta)),$$

où (γ_k) est une suite décroissante de nombres positifs

- étape M : mise à jour de la valeur de θ_k , suite à la maximisation de la quantité $Q_k(\theta)$ calculée à l'étape précédente.

Lorsque l'étape S nécessite l'utilisation d'une chaîne de Markov, l'algorithme est appelé MCMC-SAEM. De la même façon que pour l'algorithme EM, l'estimateur $\hat{\theta}$ retenu est la valeur obtenue lors de la dernière itération de l'algorithme SAEM (ou MCMC-SAEM). La convergence de ces algorithmes a été démontrée (Delyon et al. 1999; Kuhn & Lavielle 2005). Le principal avantage de cet algorithme est qu'il converge vers une valeur proche du maximum de vraisemblance en un faible nombre d'itérations, diminuant ainsi les temps de calcul. De plus, sa convergence est moins sensible au choix de l'initialisation des paramètres. Nous utiliserons l'algorithme MCMC-SAEM, implémenté dans Monolix (Lixoft²) pour nos différents travaux.

Estimation des paramètres individuels

Lorsque les paramètres de population $\hat{\theta}$ ont été calculés, la distribution conditionnelle $p(\phi_i | y_i; \hat{\theta})$ des paramètres individuels ϕ_i peut être estimée en utilisant l'algorithme de Metropolis-Hastings présenté ci-dessus. En effet, pour chaque individu i , cet algorithme génère une suite $(\phi_i^{(k)})$ qui converge en distribution vers la distribution conditionnelle $p(\phi_i | y_i; \hat{\theta})$. Ainsi, le mode ou la moyenne de cette distribution conditionnelle peuvent être calculés et utilisés comme valeurs pour les paramètres individuels. Le choix d'utiliser le mode ou la moyenne est arbitraire. Par défaut, le logiciel Monolix que nous utiliserons estime le mode de la distribution conditionnelle.

4- Applications de cette approche en cancérologie

Les différents modèles que nous avons présentés dans la partie précédente ont été développés dans une approche de population, utilisant des effets mixtes pour déterminer un profil typique, et la variabilité observée entre les individus. Cette méthode permet ainsi de connaître l'évolution de la maladie pour un patient moyen, mais également d'analyser les mécanismes propres à chaque individu.

Nous pouvons illustrer cette méthode avec le modèle d'évolution des gliomes de bas-grade et des résultats obtenus sur la population des 21 patients étudiés (Ribba et al. 2012). Les

² Lixoft, Monolix methodology. Disponible à l'adresse <http://www.lixoft.com/wp-content/resources/docs/monolixMethodology.pdf>, Mai 2014. Version 4.3.2

paramètres du modèle ont été estimés à l'aide de l'algorithme SAEM, et nous permettent de simuler un profil typique d'évolution de la tumeur. Nous pouvons également définir un intervalle représentant la variabilité inter-individus (figure 8). Cet intervalle nous permet de quantifier les écarts au sein de la population. Ainsi, lorsque l'intervalle est resserré autour du profil moyen, cela signifie que la population est homogène et la variabilité entre les individus est faible. Au contraire, si l'intervalle est large, la population est plus hétérogène, et les écarts entre les différentes dynamiques sont plus importants. Ces écarts peuvent parfois être expliqués à l'aide de covariables, permettant de distinguer plusieurs sous-populations de patients ayant des dynamiques similaires.

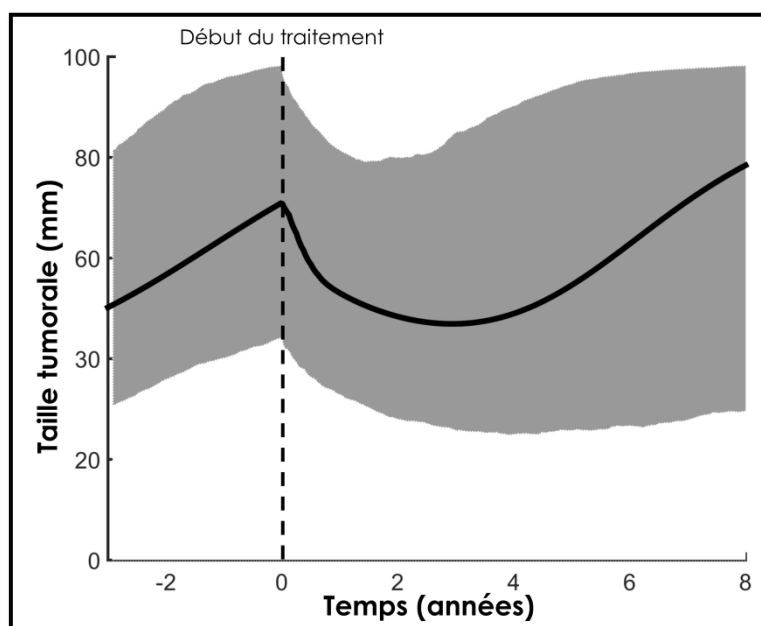


Figure 8 : Profil typique et variabilité inter-individus chez des patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV

L'estimation des paramètres individuels nous permet ensuite de simuler la dynamique de la tumeur pour chaque patient. Sur la figure 9, nous représentons les profils de six patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV. En noir, nous traçons la dynamique obtenue avec les valeurs des paramètres de population. Les données mesurées de taille tumorale sont représentées en rouge, et la simulation individuelle en rose. Nous pouvons ainsi observer les écarts entre la dynamique individuelle et la dynamique de population. Par exemple, la tumeur de l'individu 4 a une réponse au traitement similaire à celle d'une tumeur typique. Elle recroît néanmoins plus tôt et plus rapidement. Certaines tumeurs sont plus petites (individu 14) ou bien plus grosses (individu 9) que la tumeur typique. Les différences

entre les individus peuvent donc être analysées et les valeurs des paramètres individuels peuvent être comparées à la valeur de population. Par exemple, l'individu 4 a un taux de prolifération plus élevé que la valeur de population, ce qui pourrait expliquer sa rapide recroissance.

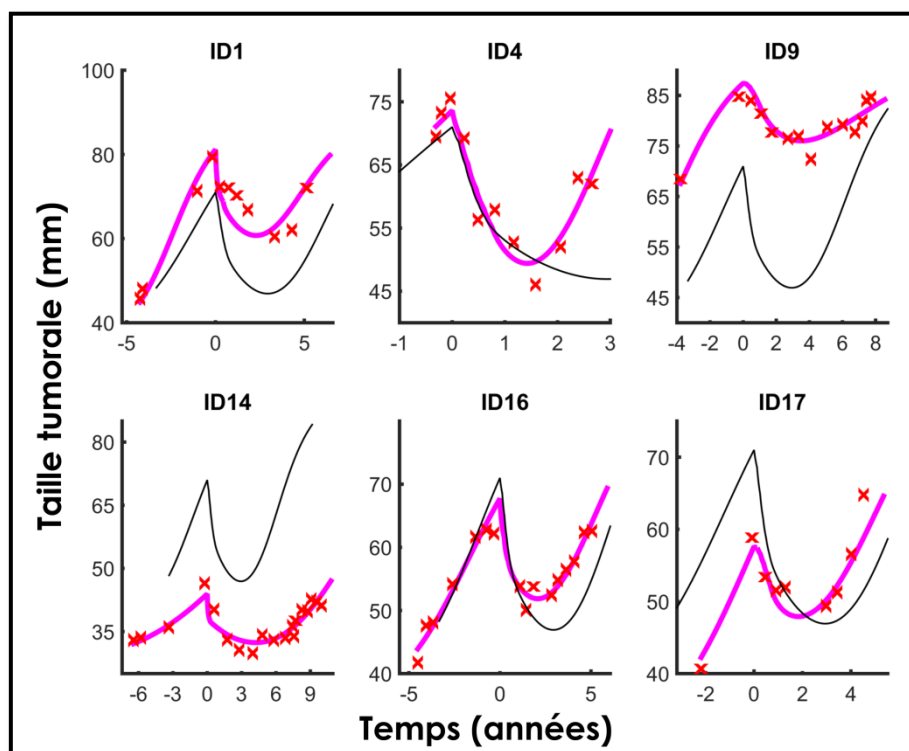


Figure 9 : Profils individuels de patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV. La courbe rose représente la dynamique tumorale individuelle, les croix rouges sont les observations de taille tumorale, et la courbe noire représente la dynamique de population.

L'approche de population et les modèles à effets mixtes permettent ainsi de déterminer une dynamique tumorale typique au sein de la population, et d'analyser les différences entre les individus. Nous utiliserons cette méthode et l'algorithme MCMC-SAEM pour construire nos modèles et pour estimer les paramètres de population et les paramètres individuels.

CHAPITRE 2

COMMENT MODIFIER LE PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU PCV

I- RESUME

Un essai clinique, testant un nouveau protocole thérapeutique pour soigner les gliomes de bas-grade, demande une longue collaboration et des efforts considérables de la part des cliniciens. En effet, peu de gliomes de bas-grade sont diagnostiqués chaque année et par conséquent, pour former une cohorte suffisamment importante pour être étudiée, il faudrait regrouper des patients traités dans différents hôpitaux, ce qui demande une collaboration étroite et un partage important des données entre les institutions hospitalières. Par ailleurs, les gliomes de bas-grade évoluant lentement, la durée de survie des patients est de l'ordre d'une quinzaine d'année. Or, pour tester l'efficacité d'un protocole thérapeutique modifié, les cliniciens s'intéressent à des critères à long terme, comme la durée de survie sans progression (PFS) ou la durée de survie globale (OS). Ainsi un essai clinique pourrait durer plusieurs années, afin de réunir le nombre de patients, et d'observer le nombre d'événements nécessaires pour déterminer l'efficacité de ce nouveau protocole thérapeutique. Dans ce contexte, il s'avèrerait utile de s'appuyer sur des outils efficaces, permettant de proposer des modifications de protocoles thérapeutiques et de les tester *in silico*.

Les modèles mathématiques de croissance tumorale sont considérés comme des outils pertinents pour concevoir et tester virtuellement des nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, ils permettent de caractériser quantitativement l'efficacité et la toxicité des traitements anti-cancéreux. Ils peuvent ensuite être utilisés pour optimiser l'efficacité des traitements existants, en suggérant de nouveaux protocoles thérapeutiques ou des combinaisons de traitements pertinentes.

Dans cette partie nous nous intéressons aux patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV. Nous proposons de montrer que notre modèle mathématique permet de tester différents protocoles thérapeutiques afin d'allonger la durée de réponse de ces patients, en terme de durée de décroissance tumorale. Nous suggérons d'espacer les cycles de PCV de six mois au lieu de six semaines, et montrons que la durée de décroissance tumorale est ainsi allongée de manière significative.

L'étude de la modification du protocole thérapeutique du PCV fait l'objet d'un manuscrit, en cours de soumission, et présenté page 76.

Résultats utilisés : le modèle de Ribba et al. 2012

Les auteurs ont étudiés les données de taille tumorale de 21 patients atteints de gliomes de bas-grade, et traités par PCV. Les données ont été décrites plus amplement au Chapitre 1- Partie I de ce manuscrit.

Pour modéliser ces données, les auteurs se sont basés sur des connaissances biologiques et histologiques. Les gliomes de bas-grade étant constitués à 90% de cellules quiescentes (ou dormantes), les auteurs ont distingué deux types de tissus tumoraux :

- le tissu prolifératif, dans lequel les cellules peuvent se diviser,
- le tissu quiescent (ou dormant) dans lequel les cellules sont au repos.

Lorsque la tumeur n'est pas traitée, la division des cellules prolifératives entraîne la croissance de la tumeur. Les cellules prolifératives peuvent également entrer en phase de repos, et devenir des cellules quiescentes. Ces deux tissus sont sensibles au traitement par PCV (Kaina 2003; Masunaga et al. 1999). Les cellules sensibles touchées par le traitement meurent directement. Les cellules quiescentes, quant à elles, ne vont pas détecter les lésions dans leur ADN immédiatement. Lorsqu'elles reçoivent un signal pour revenir en prolifération, elles vont tenter de réparer leurs lésions. Si elles y parviennent, elles deviennent effectivement des cellules prolifératives. Dans le cas contraire, elles vont mourir, suite au traitement. Le modèle est représenté de façon graphique sur la figure 10.

Le modèle s'écrit sous la forme suivante, à l'aide d'équations différentielles ordinaires :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC}{dt} = -KDE \times C \\ \frac{dP}{dt} = \lambda_P P \left(1 - \frac{P^*}{100}\right) + k_{Q_P P} Q_P - k_{P Q} P - \gamma \times C \times KDE \times P \\ \frac{dQ}{dt} = k_{P Q} P - \gamma \times C \times KDE \times Q \\ \frac{dQ_P}{dt} = \gamma \times C \times KDE \times Q - k_{Q_P P} Q_P - \delta_{Q_P} Q_P \end{array} \right.$$

où P désigne la densité de tissu prolifératif, Q désigne la densité de tissu quiescent pouvant être endommagé par le PCV (désigné par Q_P). La somme P^* de ces densités est comparée aux tailles tumorales mesurées chez les patients, pour estimer les paramètres du modèle. Comme aucune valeur de pharmacocinétique n'était disponible, une approche dite K-PD est utilisée, avec une décroissance exponentielle de la concentration en médicament (Jacqmin et al. 2007). Le traitement est modélisé comme une seule administration au début du cycle. Cette

simplification est justifiée par le fait que la durée de traitement est courte en comparaison de la durée totale d'étude (quelques mois de traitement sur des années de suivi). Le modèle est composé de six paramètres à estimer et deux conditions initiales ($P_0 = P(t = 0)$ et $Q_0 = Q(t = 0)$, Q_p étant nul au début de l'étude).

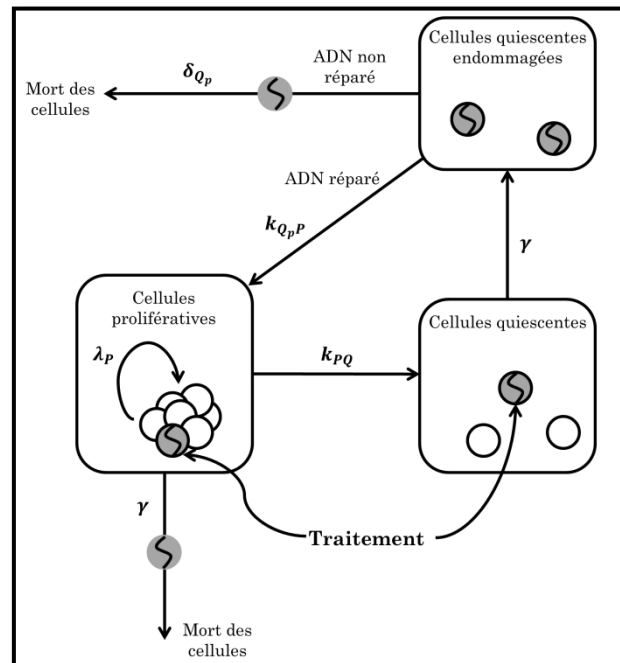


Figure 10 : Modélisation de la croissance et de l'effet du traitement pour les gliomes de bas-grade

Les paramètres sont estimés dans une approche de population, à l'aide de l'algorithme SAEM, implémenté dans le logiciel Monolix 4.2 (Lixoft).

Le modèle est évalué à l'aide de graphiques de validations (NPDEs, VPC) ainsi qu'à l'aide des valeurs des erreurs commises sur les paramètres (*rse*) et du shrinkage.

Méthode

En analysant les profils simulés de dynamique tumorale des patients, nous observons que le phénomène de réponse prolongée est lié à la durée d'inhibition du tissu prolifératif. Pour améliorer le protocole thérapeutique, et donc prolonger encore la durée de décroissance tumorale, la densité de cellules prolifératives doit être maintenue à un faible niveau aussi longtemps que possible. Pour ce faire, nous pourrions imaginer administrer plus de six cycles de PCV aux patients, tuant ainsi les cellules prolifératives pendant plus longtemps. Or, à

cause de la toxicité du médicament, il n'est pas envisageable d'augmenter le nombre de cycles. Il nous faut donc nous intéresser au protocole d'administration.

Les cycles de PCV sont donnés toutes les six semaines. Nous remarquons que les derniers cycles sont administrés alors que la densité de cellules prolifératives est déjà à un très faible niveau. Le traitement par PCV est alors en quelque sorte gâché, car il n'y a plus, ou peu, de cellules cibles à atteindre. Nous avons donc testé différents protocoles d'administration où les cycles sont espacés plus largement dans le temps.

A l'aide du modèle et des estimations de paramètres spécifiques au PCV (Ribba et al. 2012), nous avons généré une population virtuelle de 1000 patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par PCV. Nous avons ensuite évalué l'efficacité de différents protocoles d'administration à l'aide de simulations de Monte-Carlo. Pour chaque patient virtuel, nous avons calculé le temps auquel la tumeur atteint sa taille minimale, et va donc de nouveau grossir. Nous avons représenté ces résultats à l'aide de courbe de Kaplan-Meier, et comparé les différents protocoles à l'aide d'un test dit « logrank » (sur 50 patients choisis aléatoirement dans la population).

Résultats et impact clinique

Nous trouvons qu'espacer les cycles de PCV jusqu'à six mois, au lieu de six semaines, permet d'allonger significativement la durée de réponse. Au-delà de six mois d'intervalle entre deux administrations de PCV, le risque de recroissance tumorale entre les cycles est non négligeable.

Un tel modèle et une telle méthode pourraient être utilisés pour concevoir un protocole thérapeutique optimal pour les patients traités par PCV. Un essai clinique pourrait ensuite être lancé sur la base des résultats obtenus grâce à l'essai clinique *in silico*.

Discussion

Nous nous sommes intéressés dans cette partie à la possibilité de modifier un protocole d'administration à l'aide de la modélisation mathématique. Grâce à un modèle construit à partir des données de 21 patients traités par PCV, nous pouvons simuler différents protocoles

d'administration et montrer qu'espacer les cycles de PCV permet de prolonger la durée de décroissance tumorale de façon significative. Un protocole expérimental pourrait ensuite être proposé sur la base des résultats d'optimisation que nous obtenons, et être testé au sein d'un essai clinique. Cette translation des résultats mathématiques vers des recommandations thérapeutiques doit cependant être faite avec précaution. En effet, le modèle décrit seulement l'évolution de la taille de la tumeur, mais ne prend pas en compte l'aspect spatial de celle-ci. Ainsi, espacer les cycles de PCV pourrait permettre à la tumeur de se diffuser dans le tissu sain, à une densité faible et non détectable par l'IRM. Avec un modèle construit en trois dimensions, nous serions capables de modéliser ce phénomène et de déterminer les conséquences de cette modification du protocole sur l'expansion de la tumeur dans le cerveau. Par ailleurs, notre modèle ne prend pas non plus en compte les conséquences sur la qualité de vie des patients. Ainsi, même si prolonger l'intervalle entre chaque cycle de PCV permet d'allonger durablement la durée de décroissance de la tumeur, cette modification pourrait entraîner une dégradation des capacités cognitives ou de la qualité de vie du patient. De plus, du fait du petit nombre de patients inclus dans la construction du modèle ($n = 21$), les paramètres de population peuvent ne pas être assez robustes pour représenter effectivement la population de patients atteints de gliomes de bas-grade. Les mutations génétiques ne sont pas non plus incluses dans le modèle bien que connues pour avoir un impact sur la réponse de la tumeur suite au traitement. Malgré ces limites, nous pensons que le modèle proposé peut être pertinent pour tester différents protocoles thérapeutiques et déterminer de quelle manière la prise en charge des patients peut être améliorée.

II- MANUSCRIT

Increasing the time interval between PCV chemotherapy cycles as a strategy to improve duration of response in low-grade gliomas: results from a model-based clinical trial simulation.

Pauline Mazzocco (1), Jérôme Honnorat (2), François Ducray (2), Benjamin Ribba (1)

(1) Inria, project-team Numed, Ecole Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie, 69007 Lyon Cedex 07; (2) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Neuro-oncologie; Université de Lyon, Claude Bernard Lyon 1; Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028/CNRS UMR 5292, Lyon, France;

Soumis à Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2015

Increasing the time interval between PCV chemotherapy cycles as a strategy to improve duration of response in low-grade gliomas: results from a model-based clinical trial simulation.

ABSTRACT

Background: We previously developed a mathematical model capturing tumor size dynamics of adult low-grade gliomas (LGGs) before and after treatment either with PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine) chemotherapy alone or with radiotherapy (RT) alone.

Objective: The aim of the present study was to assess whether the model could be used as a simulation tool to suggest more effective therapeutic strategies in LGGs. First, as a proof of principle, simulations were performed to determine whether the model could predict the efficacy of combining RT and PCV. In a second step, simulations were performed to identify schedule modifications that might improve PCV chemotherapy efficacy.

Methods: Virtual populations of LGG patients were generated on the basis of previously-evaluated parameter distributions. Monte Carlo simulations were performed to compare treatment efficacy across *in silico* clinical trials.

Results: Simulations predicted that RT plus PCV would be more effective in terms of duration of response than RT alone; this result is consistent with the results of a clinical trial evaluating progression-free survival under these therapies. Additional simulations suggested that, in patients treated with PCV chemotherapy, increasing the interval between treatment cycles up to 6 months from the standard 6 weeks can increase treatment efficacy. The predicted median duration of response was 4.3 years in LGGs treated with PCV cycles given every 6 months vs. 3.1 years in patients treated with the classical regimen.

Conclusion: The present study suggests that, in LGGs, mathematical modeling could facilitate clinical research by helping to identify, *in silico*, potentially more effective therapeutic strategies.

INTRODUCTION

Diffuse low-grade gliomas (LGGs) in adults include World Health Organization (WHO) grade II astrocytomas, oligodendrogliomas and oligoastrocytomas and account for about 25% of diffuse gliomas. LGGs are characterized radiologically by slow and continuous growth preceding anaplastic transformation (Mandonnet et al. 2003). Most LGGs occur in young adults between the ages of 30 and 45. Median survival ranges from 5 to 15 years (Gilbert & Lang 2007). Because of the relatively low incidence of LGGs, their slow growth and the prolonged survival of patients, clinical trials in LGGs require extensive and long-lasting collaborative efforts, and clinicians must carefully select the therapeutic innovations in which to invest such efforts. Thus, clinicians stand to benefit greatly from tools that assist in identifying, *in silico*, the most relevant strategies that should be tested.

Mathematical models of tumor growth and response to treatment are being increasingly considered as relevant tools to conceive more effective therapeutic strategies (Bender et al. 2013; Bruno et al. 2014). They provide a means of quantitatively characterizing the efficacy and toxicity of anticancer treatments (Ribba et al. 2014) and can be used to optimize the efficacy of existing drugs by suggesting new scheduling regimens and relevant combination partners. For example, using an evolutionary mathematical model to investigate the emergence of acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib (Chmielecki et al. 2011; Foo & Michor 2009), some authors have proposed a modification of erlotinib treatment scheduling that is expected to reduce the probability of appearance of resistant cells (Foo et al. 2012). A phase I clinical trial was recently launched to test the efficacy of this model-based protocol³.

We previously developed a mathematical model with the capacity to describe the growth (in terms of mean tumor diameter – MTD) of adults' LGGs before and after treatment with chemotherapy or radiotherapy (RT) (Ribba et al. 2012). The aim of the present study was to assess whether this model could be used to suggest potentially more effective therapeutic strategies in LGGs. As a proof of principle, we first used the model as a simulation tool in order to perform an *in silico* clinical trial comparing the efficacy of RT plus PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine) chemotherapy vs. RT. In a second step, we used the model as a simulation tool to identify scheduling modifications that might improve the

³ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Astellas Pharma US, Inc. Low Dose Daily Erlotinib in Combination With High Dose Twice Weekly Erlotinib in Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [2014 Jun 03]. Available from : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01967095> NLM Identifier: NCT01967095.

efficacy of the PCV chemotherapy regimen. In particular, we found that increasing the time interval between PCV cycles up to 6 months from the standard 6 weeks can potentially increase the duration of patient response.

METHODS

Structure of the mathematical model of LGG growth and response to PCV chemotherapy and/or radiotherapy (RT)

The model that we previously developed (Ribba et al. 2012) is based on the hypothesis that 1) LGGs are composed of two types of tissue, proliferative and quiescent tissue (with a large proportion of quiescent tissue, as confirmed by histological reports (Wharton et al. 2001)); and 2) chemotherapy and RT act by inducing DNA damages in both proliferative and quiescent tissues. Proliferative cells die rapidly due to treatment-induced lesions, while quiescent cells can remain dormant for a prolonged period. The model assumes that when quiescent tumor cells receive a signal to re-enter the proliferation cycle, they either repair their DNA lesions and become proliferative again or die as a result of the treatment-induced lesions. We showed that this model accurately described the evolution of tumor size before, during and after treatment in a series of 21 LGG patients treated with first-line PCV chemotherapy and in a series of 25 patients treated with first-line RT. The equations of the model and its schematic representation are provided as supplementary material (S1 and S2). For the purpose of the present study, we modified the model to enable it to simulate a treatment consisting of RT followed by PCV. We distinguished the effect of RT on tumor cells from the effect of PCV and assumed that the two effects are additive. First, RT acts on proliferative and quiescent tumor cells, which respond according to the process described above. Then, PCV is administered and has an effect on the remaining proliferative and undamaged quiescent tumor cells. While PCV is taking effect, tumor cells damaged by RT continue the death (or lesion repair) process, without disruption. This means that tumor size can decrease as a result of RT effect as well as PCV effect at the same time.

Simulation method

In order to use the model as a tool for simulating patient response to RT only and to a combination of RT and PCV (RT+PCV), we generated an initial population of 1000 virtual LGG patients, characterized by a set of parameters previously identified as relevant to RT and PCV in LGG [9]. To obtain each patient's individual parameter values, we sampled

population distributions of these parameters, based on analysis of data from LGG patients treated with RT only ($n = 25$) or PCV only ($n = 21$), reported in (Ribba et al. 2012). We then used Monte-Carlo simulations to evaluate the effect, at a population level, of a treatment consisting either of RT, or of RT plus 6 cycles of PCV; for the latter, we assumed additive effects of the two treatment modalities, as described above. The large virtual population enables to represent all the tumor behaviors that could be observed within an actual population of LGG patients.

To test the effect of alternative PCV schedules, we generated a second population of 1000 virtual LGG patients, by sampling the population parameter distributions for PCV reported in (Ribba et al. 2012). For each PCV schedule that was tested, we implemented the desired frequency of treatment delivery and simulated the tumor size time course in the whole population.

The efficacy of the simulated treatments was compared using Kaplan-Meier curves, with tumor regrowth as the event. To test the significance of differences among different treatment options, we used a log-rank test applied to a sub-population of 50 patients who were randomly sampled from the total virtual population. This sub-population could correspond to patients enrolled in a clinical trial.

RESULTS

In silico comparison of the efficacy of RT plus PCV versus RT in delaying time to tumor regrowth

First, we used the model as a simulation tool to compare the efficacy of RT+PCV versus RT in a population comprising 1000 virtual LGG patients (Figure 1 shows the dynamics of the population's tumor response to treatment). To this end, for each virtual patient, we computed the time to tumor regrowth as the time when the tumor size reaches its minimum. We used the time to tumor regrowth as a metric of response duration, instead of progression-free survival (PFS). Indeed we did not have data to support PFS modeling when we first built the model based on real patients' data.

The model predicted that time to tumor regrowth would be significantly longer in the RT+PCV arm than in the RT-only arm ($p = 0.02$, log-rank test), with a predicted median time to tumor regrowth of 4.3 years in the RT+PCV arm versus 2.9 years in the RT arm. The results of this *in silico* trial were consistent with the results of a recent clinical trial (RTOG

9802) comparing these two treatments (Shaw et al. 2012). This outcome suggests that our model, which was developed on the basis of analysis of a limited series of LGG patients treated with RT only ($n = 25$) or PCV only ($n = 21$) (Ribba et al. 2012) can be used to simulate time to tumor regrowth in patients exposed to a combination of the two treatment types.

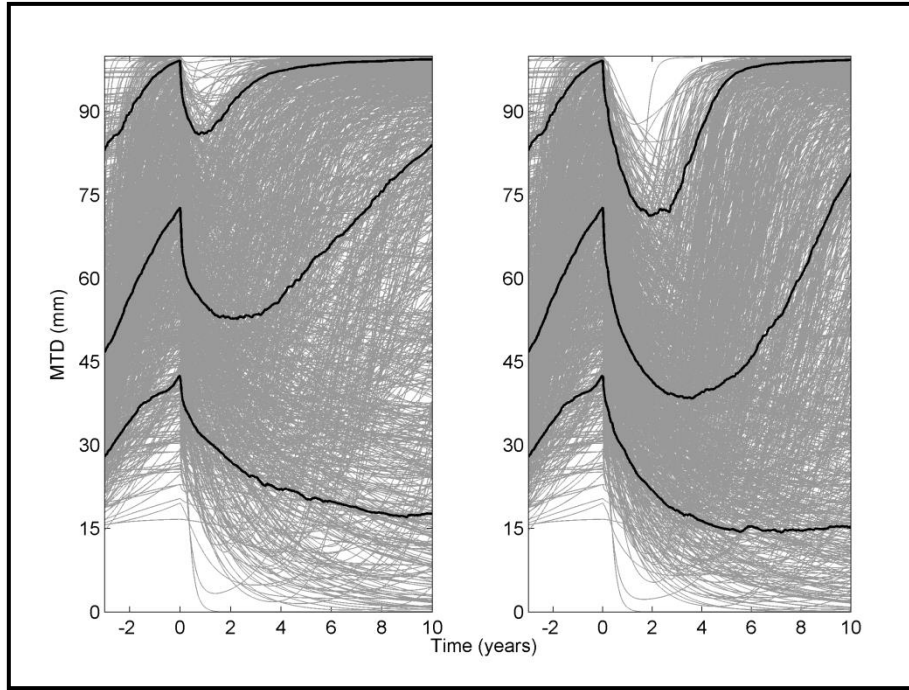


Figure 1: Tumor dynamics of 1000 virtual patients treated with RT or with RT plus PCV. Left: 1000 simulations of tumor size time course (MTD in mm versus time in years) for virtual LGG patients treated with RT. Right: 1000 simulations of tumor size time course for the same virtual LGG patients treated with RT followed by six cycles of PCV. The black lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles of the population dynamics.

Lengthening the time interval between PCV cycles could improve the duration of response

The second objective of our study was to use the model as a simulation tool to assess whether it might be used to suggest a potentially more effective PCV chemotherapy schedule. For this purpose we first analyzed the predicted evolution of the proliferative tissue (P) and the quiescent tissue (Q) in LGGs treated with PCV chemotherapy. Figure 2 depicts the predicted evolution of P , Q and $P+Q$ (=MTD) variables in two patients (patients 2 and 3) from the set of real patients whose data were analyzed in (Ribba et al. 2012). Patient 2 was among those patients whose tumors quickly resumed growth following treatment termination (about 10 months after PCV discontinuation), whereas patient 3 was typical of patients with a prolonged decrease in tumor volume (about 30 months) after PCV discontinuation. In each patient, one

can see that, according to the model, the ongoing decrease in MTD after PCV discontinuation corresponded to a decrease in Q (i.e, the delayed death of damaged quiescent tumor cells) that took place when P values were low as a result of chemotherapy. In these two patients, it appears that the duration of the MTD decrease depended on the duration of the inhibition of the growth of the proliferative cells (short in patient 2, prolonged in patient 3).

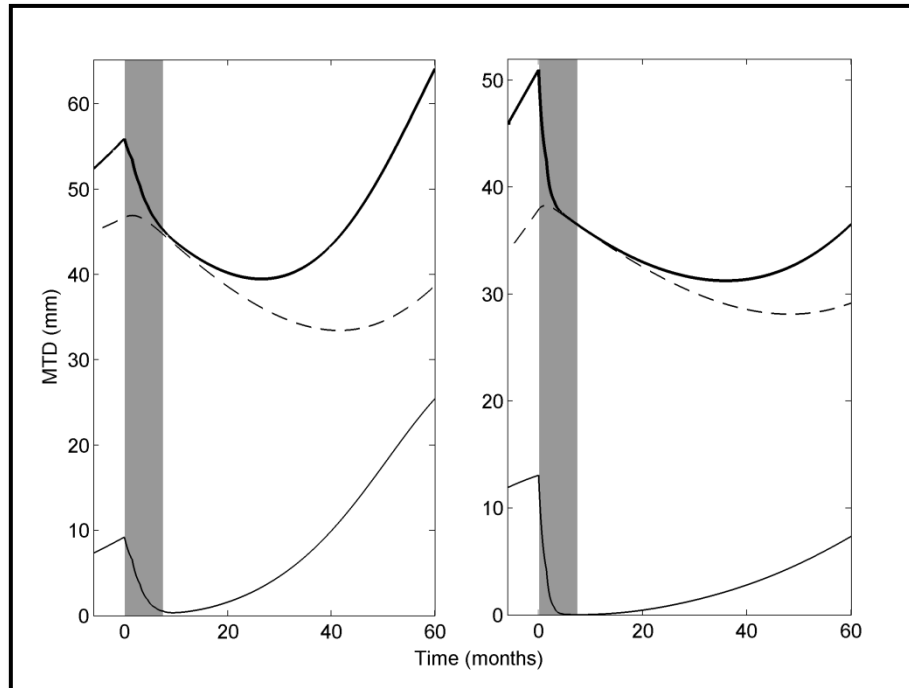


Figure 2: Simulation of tumor dynamics for particular patients based on model parameter estimates. Left: Simulation of tumor size time course (solid thick line) for a particular patient (patient 2 from our previous analysis (Ribba et al. 2012)) treated with 6 cycles of PCV (grey area). The proliferative (solid thin line) and quiescent (dashed line) tissue dynamics are inferred from the MTD time course. Right: Simulation of tumor time course for a particular LGG patient (patient 3) treated with 6 cycles of PCV. The prolonged response is shown to be mainly due to a durable inhibition of proliferative tissue after cessation of PCV treatment.

Therefore, the model logically suggests that to increase the duration of response to PCV chemotherapy, the duration of P inhibition must be increased. The most straightforward method to prolong P inhibition would be to prolong the duration of chemotherapy, but this is not possible with the PCV regimen given its cumulative toxicity. However, observing the evolution of P in patient 3 led us to hypothesize that another way to prolong P inhibition may be to lengthen the time interval between PCV cycles so that each PCV cycle would be given when it can have maximal efficacy. Figure 3 shows the predicted change in MTD evolution in patients 2 and 3 when the time between two PCV cycles is lengthened to 6 months from the standard 6 weeks. In patient 3, the model indicates that, under the standard PCV regimen, P

already becomes very small after the first three PCV cycles, such that the last three PCV cycles are delivered while the percentage of proliferative cells is already at a minimal level (Figure 3-bottom left panel). Therefore, it is possible that the potential efficacy of the last three PCV cycles may be “wasted” somewhat.

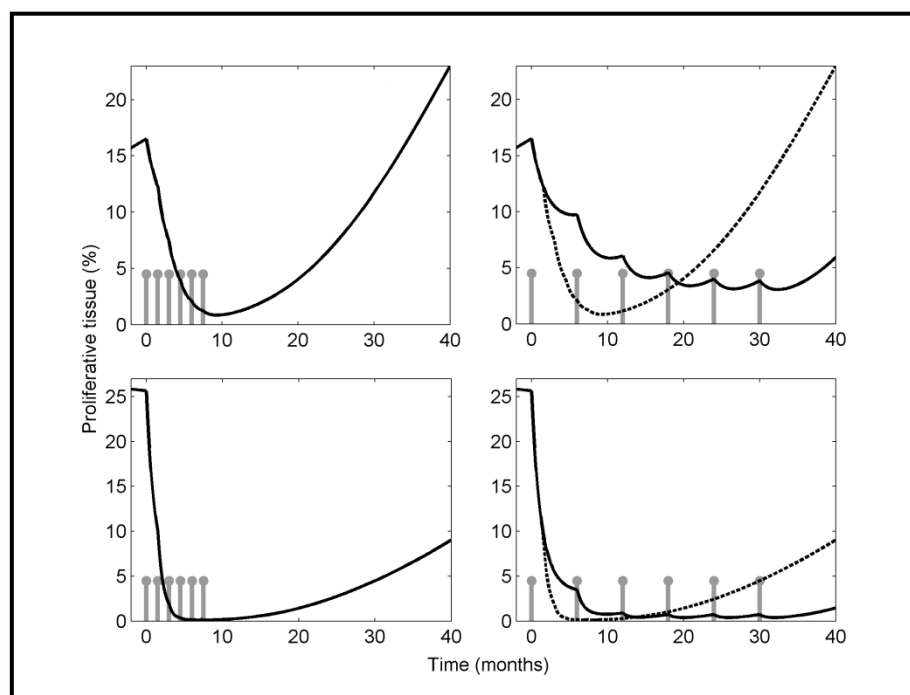


Figure 3: Comparison between standard and modified protocols for particular patients. Top: Predicted percentage of proliferative tissue—the main target of PCV chemotherapy—for patient 2, according to the time of delivery of PCV cycles indicated by the vertical lines, under the standard protocol (left) and under a modified protocol with a prolonged interval between cycles (right, solid line). Bottom: Predicted percentage of proliferative tissue for patient 3, under the standard PCV protocol (left) and under a modified protocol with a prolonged interval between cycles (right, solid line).

To test the hypothesis that increasing the interval between PCV cycles would increase the duration of LGG response, we used the model parameters obtained in our series of patients treated with PCV only (Ribba et al. 2012) to create a virtual population of 1000 LGG patients and simulated different PCV schedules in this population. We assumed that each new PCV cycle has the same effect that the previous one, as there is no evidence—to our knowledge—of emergence of resistance due to PCV chemotherapy. As shown in Figure 4 (left panel), the model predicted that in patients treated with first-line PCV chemotherapy, increasing the time interval between cycles up to 6 months from the standard 6 weeks was associated with a significant increase in the duration of the response ($p = 0.0028$, log-rank test). The median duration of response was 4.3 years in LGGs treated with PCV cycles given every 6 months vs. 3.1 years in patients treated with the classical regimen. Lengthening the interval beyond 6

months was associated with tumor regrowth between cycles. Finally, we tested in our virtual population whether lengthening the time interval between PCV cycles might also be beneficial in patients who receive adjuvant PCV after RT. As shown in Figure 4 (right panel), in this situation, the duration of response was significantly longer in patients treated with the PCV-6 months schedule than in patients treated with the classical PCV schedule ($p = 0.035$, log-rank test). Median time to tumor regrowth was also longer (5.2 years vs. 4.3 years, respectively).

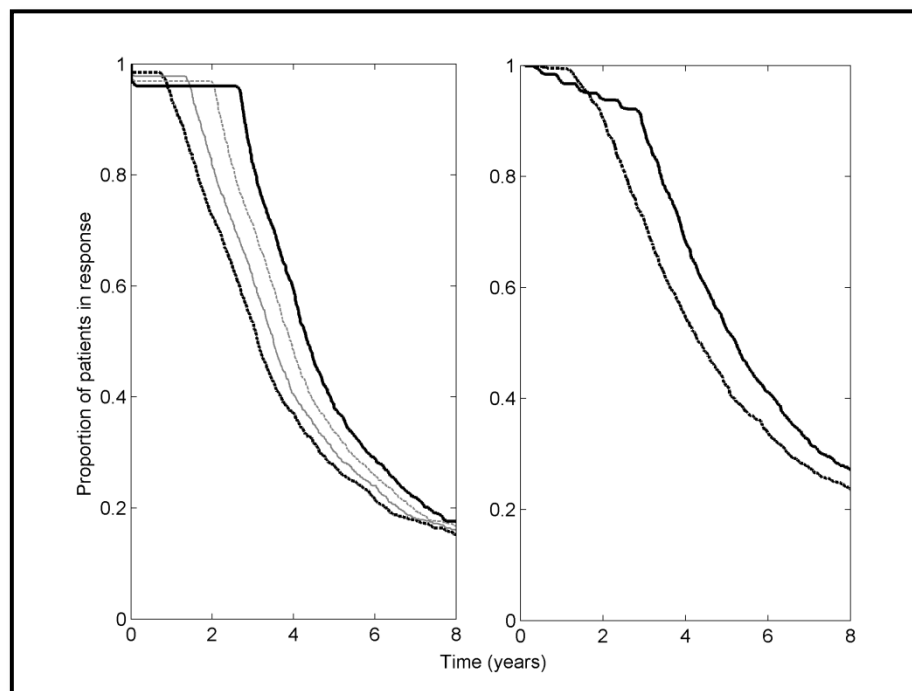


Figure 4: Comparison between different therapeutic protocols for the virtual populations. Left: Kaplan-Meier curve of the time to tumor regrowth in virtual patients treated with the standard (thick dashed line) and the prolonged (thick solid line) PCV protocol. The expected percentage of patients still in response 2 years after treatment onset was 72.6% for the standard PCV protocol, compared with 96% for the prolonged PCV protocol; 3 years after treatment onset: 53.6% vs. 82.2%; 4 years after treatment onset: 37.1% vs. 59.5%. Thin lines represent the Kaplan-Meier curve of the time to tumor regrowth for patients treated with 6 PCV cycles every 3 months (solid line) or every 4.5 months (dashed line); Right: Kaplan-Meier curve of the time to tumor regrowth in virtual patients treated with RT plus standard PCV (dashed line) or RT plus modified PCV with a prolonged interval between cycles (solid line).

DISCUSSION

LGGs are relatively rare, slow-growing tumors. As a result, clinicians have limited opportunities to carry out clinical trials in LGG and must design such trials carefully. In the present study, we have shown how mathematical modeling can be used to suggest more effective therapeutic strategies and facilitate clinical research in LGGs.

First, as a proof of principle, we performed an *in silico* clinical trial comparing RT vs. RT+PCV and showed that, though the model was developed on the basis of data from a limited series of patients treated with RT alone or PCV alone, model simulations suggested that RT+PCV would be more effective than RT alone in terms of duration of response. This prediction is consistent with the results of the RTOG 9802 trial (Shaw et al. 2012), although we note that the latter trial measured progression-free survival, which, of course, is not identical to our measurement of duration of response (based on tumor volume assessment). Despite the difference between the results we obtained with the simulations, and the results from the clinical trial, our results suggest that once the effects of two treatments have been modeled separately, simulations can be performed to evaluate the efficacy of combining these two treatments. For example, modeling the effect of temozolomide and RT in the ongoing EORTC trial comparing these two treatments could provide an indication of the efficacy of treating LGG patients with RT plus adjuvant temozolomide (Baumert et al. 2013).

Our model also enabled us to simulate the potential impact of modifying a current standard LGG treatment schedule. Though LGGs are slow-growing tumors in which the doubling time of proliferative tissue is very long, they are treated with chemotherapy schedules developed to treat high-grade gliomas, which are aggressive, fast-growing tumors. Our model simulations suggested that the classic 6-week interval between PCV chemotherapy cycles might not be optimal in LGGs, and that longer time intervals between PCV cycles (up to 6 months) would increase the duration of response due to increased impact of the treatment on the proliferative tissue. Simulations further indicated that increasing the inter-cycle interval beyond 6 months would lead to tumor growth between cycles.

Optimizing chemotherapy efficacy in LGGs is an important issue. In progressive, symptomatic or high-risk LGGs requiring treatment other than surgery, the results of a recent phase III study comparing radiotherapy (RT) alone to RT plus adjuvant PCV chemotherapy have shown that RT plus PCV results in significantly higher median overall survival compared with RT alone (Buckner et al. 2014).

Yet, owing to their prolonged overall survival, LGG patients treated with RT plus PCV are at risk of delayed radiation-induced cognitive dysfunction, and first-line chemotherapy might be an interesting strategy to safely defer RT in order to reduce the risk of neurocognitive deterioration (Viaccoz et al. 2012). Several studies have shown that LGGs can respond to first-line chemotherapy; however many questions remain unanswered regarding the optimal

scheduling and duration of such treatment (Weller 2010). Our model simulations suggest that increasing the time interval between cycles might be a simple way of increasing PCV chemotherapy efficacy.

In the present study, we have proposed a protocol consisting of administering six PCV cycles separated by 6-month intervals. The total duration of treatment under this protocol is four times longer than that under the standard protocol. In our simulations, this schedule led to a significant increase in tumor response duration in most virtual patients. It therefore seems that it would be worthwhile to carry out a clinical trial that tests the effects of prolonging the time interval between PCV cycles, using simulation methods to determine an optimal PCV schedule. The time interval between cycles should be chosen carefully to prevent tumor progression during treatment. One option might be to test a schedule in which the first two PCV cycles are given with a 6-week interval to achieve major tumor reduction, and the four remaining cycles are given every 6 months to prolong the effect of the therapy. Our simulation results also suggest that prolonging the interval between PCV cycles when given in combination with RT should also result in improving regimen efficacy although to a less extent.

Though the results of the present study are promising, it is necessary to exercise great caution when attempting to translate the results of a mathematical model into therapeutic recommendations. One limitation of our model is that it only describes the evolution of tumor volume, which is *per se* of limited clinical relevance. In addition, the molecular characteristics of LGGs, as the 1p/19q co-deletion or IDH mutation, are not taken into account. These limitations are due to the limited number of patients whose data were analyzed to develop the model; we are confident that analyzing a larger series of patients with available molecular data would enable us to develop a model integrating molecular characteristics of LGG and linking the evolution of the MTD to overall survival. Despite these limitations, we propose that the quantitatively-based framework we have developed can provide relevant, data-driven insights regarding means of improving chemotherapy efficacy, especially in settings in which schedules are determined primarily on the basis of empirical considerations.

CHAPITRE 3

PREDICTION ET PERSONNALISATION DU TRAITEMENT PAR TMZ

I- RESUME

Le témozolomide (TMZ) est une molécule de chimiothérapie, administrée oralement. Ce traitement a déjà prouvé son efficacité pour le traitement des gliomes de bas-grade. Il est généralement administré pendant une à deux années, à raison d'un cycle par mois, un cycle consistant en cinq administrations de TMZ des jours 1 à 5, suivies de 23 jours sans traitement. Cependant, il n'existe aujourd'hui aucune indication quant à la durée optimale de cette thérapie. Ainsi, certains cliniciens peuvent choisir de la prolonger tant que le patient répond positivement au traitement. Néanmoins, un prolongement de la thérapie peut également provoquer une résistance au TMZ, se traduisant par la recroissance de la tumeur alors même que le patient est encore sous traitement. Cette émergence de résistance, due à des mutations au sein de la tumeur, pourrait provoquer la transformation du gliome de bas grade en gliome de haut grade (tumeur plus agressive). Par conséquent, prédire la durée optimale du traitement par TMZ de façon individuelle est un enjeu de taille pour l'amélioration de la prise en charge des patients.

La modélisation mathématique s'avère pertinente pour prédire des critères cliniques à long terme, notamment la survie de patients atteints de cancers. Différentes métriques liées à la taille tumorale, et calculées à l'aide d'un modèle mathématique, peuvent être identifiées comme prédicteurs de la survie des patients. Par exemple, le changement de taille tumorale mesuré après deux mois de traitement a été identifié comme prédicteur de la survie des cancers du poumon ou des cancers colorectaux (Wang et al. 2009; Claret et al. 2009). Ces modèles permettent de quantifier le risque de décès en fonction de la réponse tumorale précoce au traitement. Cependant, aucun de ces modèles n'a été utilisé à ce jour pour personnaliser ou adapter le traitement par chimiothérapie.

Dans cette partie, nous nous intéressons à la durée et à l'amplitude de la réponse tumorale. Nous souhaitons prédire ces deux critères en n'utilisant que des observations mesurées précocement pendant le traitement. Ainsi, nous pourrions optimiser, de manière individuelle, la durée du traitement afin de prolonger la réponse tumorale tout en évitant la recroissance sous TMZ.

L'analyse des capacités prédictives du modèle a fait l'objet d'un article, accepté pour publication à *CPT: PSP* et présenté en page 96.

Construction du modèle

Le modèle a été développé à partir de la base de données des 77 patients atteints de gliomes de bas-grade, et traités par témozolomide, que nous avons présentées au Chapitre 1-Partie I.

Inclusion du terme de résistance

Nous avons utilisé la même structure de modèle que celle proposée par Ribba et collègues, différenciant le tissu proliférant du tissu quiescent (Ribba et al. 2012) et présentée au chapitre précédent. Pour permettre la recroissance de la tumeur pendant la thérapie, nous avons ajouté un terme de résistance supposé diminuer exponentiellement l'efficacité du traitement au cours du temps. L'ajout de ce terme de résistance permet de diminuer la valeur de la fonction objective ($FO = -2LLH$, LLH étant la vraisemblance des observations) de 200 points.

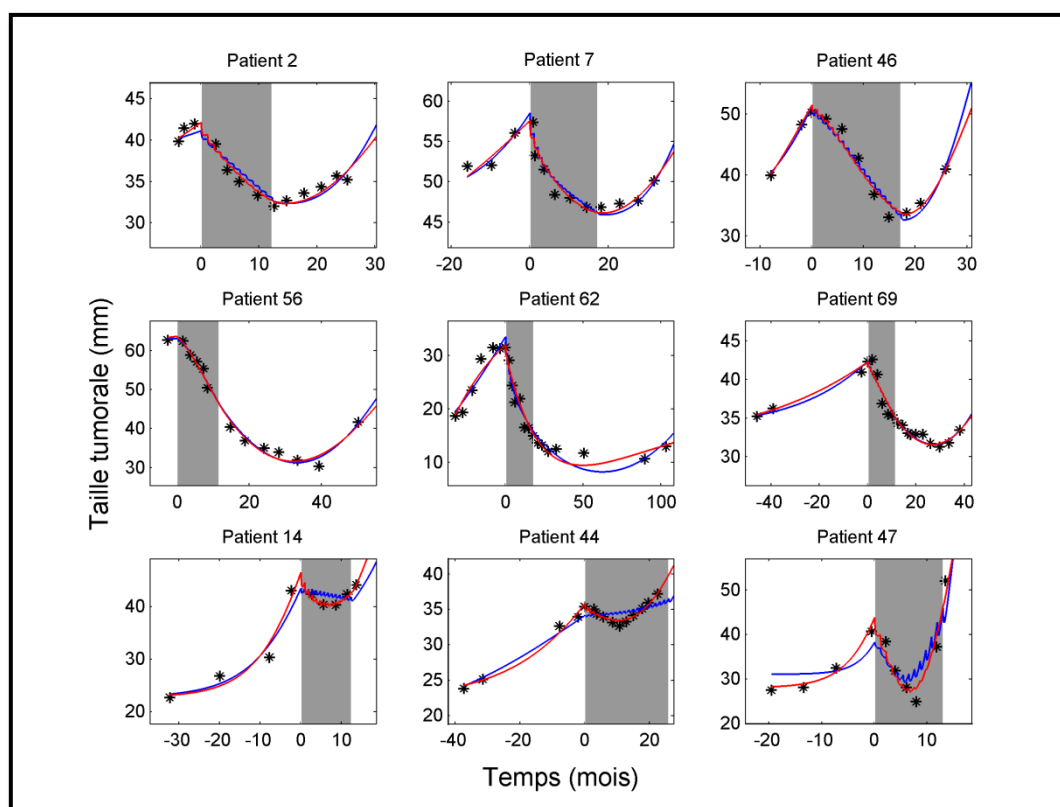


Figure 11 : Impact du terme de résistance sur les simulations individuelles. L'aire grise représente la durée pendant laquelle les patients ont reçu le traitement par TMZ. Les étoiles correspondent aux observations de tailles tumorales. La courbe bleue représente la simulation du modèle sans terme de résistance, tandis que la courbe rouge représente la simulation du modèle lorsque le terme de résistance est ajouté.

L'impact de l'ajout du terme de résistance sur les simulations individuelles est illustré sur la figure 11. Nous avons simulé le modèle sans terme de résistance (en bleu) et avec le terme de

résistance (en rouge) avec les paramètres individuels estimés par Monolix. Comme attendu, nous remarquons que les simulations des deux modèles diffèrent peu pour les patients qui répondent bien au traitement. Cependant, nous observons une amélioration pour les patients dont la tumeur résiste au traitement. En effet, le modèle autorise la recroissance sous traitement, et les simulations sont donc plus proches des observations. Ainsi le modèle avec le terme de résistance permet de capturer les différentes dynamiques tumorales observées dans la population, et en particulier la progression tumorale sous traitement, qui est un phénomène important lors du traitement par TMZ.

Inclusion des statuts génétiques

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact des statuts génétiques sur l'évolution de la tumeur. Nous avons utilisé les données des 42 patients pour lesquels les trois statuts génétiques étaient disponibles comme une base d'apprentissage pour modéliser les statuts génétiques manquants chez les 35 patients restants.

Nous avons inclus les statuts génétiques comme covariables à l'aide de la méthode « stepwise forward/backward ». Cette méthode se déroule en deux étapes :

- l'étape « forward » : en partant du modèle de base (qui est le modèle sans covariable dans un premier temps), nous incluons les différentes covariables séparément et testons si leur inclusion améliore significativement le modèle, à l'aide d'un test de rapport des vraisemblances, avec une p-value égale à 0.05. Nous incluons la covariable la plus significative et recommençons cette étape avec ce nouveau modèle comme modèle de base. Nous arrêtons cette étape lorsqu'il n'y a plus de covariable significative à inclure.
- l'étape « backward » : en partant du modèle final obtenu à l'étape 1, nous enlevons les différentes covariables les unes après les autres pour tester si leur suppression détériore significativement le modèle (p-value = 0.01). Si une covariable n'est pas significative, nous l'enlevons du modèle. Cela signifie qu'elle est redondante par rapport aux autres covariables incluses. Nous répétons cette étape jusqu'à ce qu'il ne reste plus que des covariables significatives.

Dans notre cas, nous incluons la co-délétion 1p/19q sur le paramètre k_{Q_P} , qui représente le taux de retour des cellules quiescentes endommagées en prolifération, et la mutation *TP53* sur

le paramètre γ , représentant l'efficacité du traitement. Nous trouvons que le traitement est quasiment moitié moins efficace chez les patients arborant la mutation *TP53*, tandis que le taux de réparation des cellules quiescentes est plus faible pour les patients co-délétés.

L'effet de ces deux mutations est représenté sur la figure 12. Les simulations ont été effectuées avec les paramètres de population. A gauche nous avons représenté l'effet de la co-délétion 1p/19q et à droite l'effet de la mutation *TP53*. Nous pouvons remarquer que la dynamique tumorale n'est pas très différente que l'on ait la co-délétion ou non. Cependant cette covariable permet d'améliorer significativement le modèle, en terme de valeur de fonction objective.

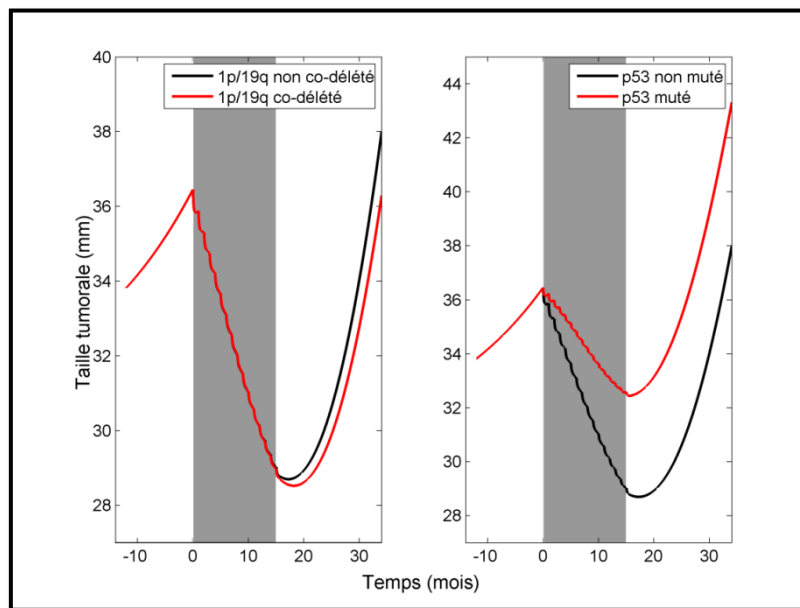


Figure 12 : Effet des mutations génétiques sur la dynamique de population. Les courbes sont obtenues avec les paramètres de population. L'aire grise représente la durée de traitement médiane observée dans la population. Le graphique de gauche représente l'impact de la co-délétion 1p/19q sur la recroissance tumorale. Le graphique de droite représente l'impact de la mutation *TP53* sur l'efficacité du traitement.

Prédiction de la dynamique

Nous nous intéressons maintenant à la prédiction de la dynamique tumorale. Nous souhaitons savoir s'il est possible de prédire à quel moment la tumeur va recroître, en n'utilisant que des observations mesurées avant le traitement, et tôt pendant le traitement.

Pour étudier les capacités prédictives du modèle, nous avons appliqué une approche bayésienne, avec les estimations des paramètres de population comme information *a priori*, pour estimer les paramètres individuels. Pour chacun des patients, pris individuellement, nous

avons calculé l'estimateur MAP (Maximum A Posteriori) des paramètres, en utilisant des observations de taille tumorale antérieures au troisième mois de traitement et les informations génétiques. L'utilisation de l'estimateur MAP nous permet d'apporter de l'information lors de l'estimation, information recueillie au préalable grâce à l'analyse de la population. Ainsi, si nous notons ψ_i les paramètres individuels que nous cherchons à estimer, $g(\psi_i)$ la distribution des paramètres que nous connaissons *a priori* et $f(y_i|\psi_i)$ la probabilité d'observer y_i en connaissant ψ_i (c'est-à-dire la fonction de vraisemblance), alors l'estimateur MAP s'écrit de la manière suivante :

$$\hat{\psi}_i^{MAP}(y_i) = \operatorname{argmax} \left(\frac{f(y_i|\psi_i)g(\psi_i)}{\int f(y_i|v)g(v)dv} \right) = \operatorname{argmax}(f(y_i|\psi_i)g(\psi_i)).$$

Nous utilisons cette approche, car nous souhaitons obtenir des estimations fiables pour les paramètres individuels sans utiliser beaucoup d'observations de taille tumorale. Le fait d'avoir de l'information *a priori* nous permet de pallier ce manque d'observations.

Nous nous intéressons ensuite à la prédiction de deux critères cliniques pertinents :

- le moment auquel la tumeur recommence à grossir (TTG, *time to tumor growth*),
- la taille minimale que la tumeur atteint suite au traitement (MTS, *minimal tumor size*).

Nous menons cette analyse sur les patients pour lesquels on observe une recroissance de la tumeur, et pour qui des observations de taille tumorale ont été reportées pendant les trois premiers mois de traitement ($n = 45$ patients).

Pour chacun des patients, les estimateurs MAP des paramètres sont calculés en utilisant les mesures de taille tumorale précédant la fin du troisième mois de traitement, et les informations génétiques. Les dynamiques tumorales individuelles sont ensuite simulées à l'aide de ces estimations, et les deux critères (TTG et MTS) sont calculés et comparés avec les valeurs observées.

Nous trouvons que le temps de recroissance de la tumeur est correctement prédit jusqu'à 2 ans après le début du traitement. Pour 90% des patients (40 patients sur 45), la taille tumorale minimale est correctement prédite, avec une erreur inférieure à 1cm de diamètre, ce qui est acceptable d'un point de vue clinique.

Application clinique

Le modèle et la méthode que nous proposons permettent de prédire deux critères cliniques pertinents, relatifs à la réponse tumorale suite au traitement. Nous pouvons donc utiliser les estimations des paramètres pour simuler le devenir de la tumeur et déterminer le nombre de cycles qu'un patient devrait recevoir pour prolonger la durée de décroissance de la tumeur mais également éviter la progression sous traitement. Nous illustrons cette application pour un patient en particulier. Nous considérons les tailles tumorales collectées jusqu'au troisième mois de traitement, ainsi que les informations génétiques disponibles pour ce patient. Cela nous permet d'estimer les paramètres individuels caractérisant son évolution tumorale. Nous simulons ensuite la dynamique de la tumeur, avec le nombre de cycles de TMZ que ce patient a effectivement reçu. Nous pouvons également simuler l'évolution tumorale de ce patient avec différents nombres de cycles administrés. Nous trouvons alors que ce patient aurait pu recevoir cinq cycles de TMZ supplémentaires. En effet, durant ces cinq cycles, la tumeur aurait continué à décroître, et la durée de réponse aurait donc été prolongée. Ces résultats sont montrés sur la figure 13.

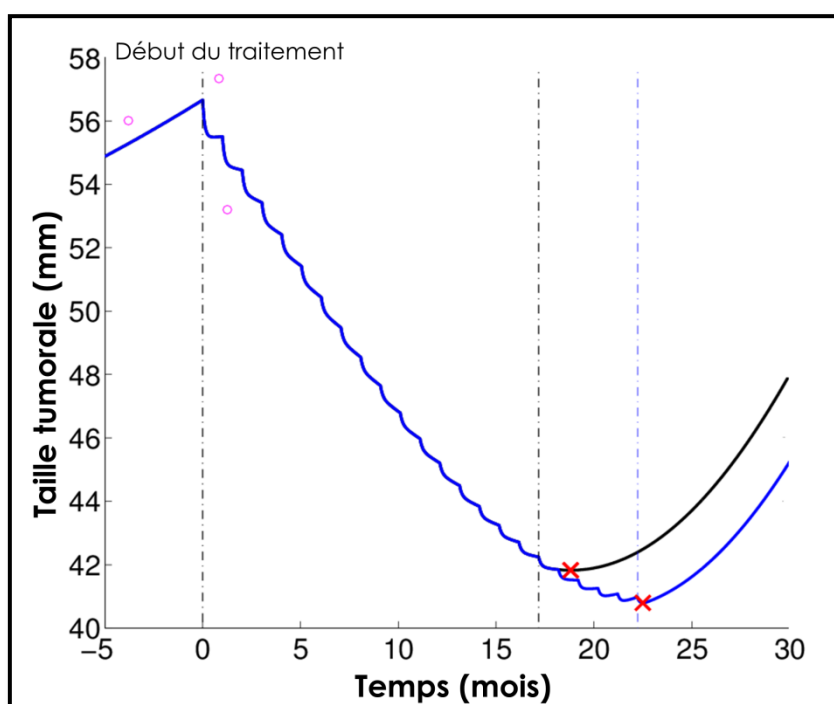


Figure 13 : Application de la prédiction tumorale pour déterminer la durée optimale du traitement par TMZ. Les ronds roses correspondent aux observations utilisées pour estimer les paramètres individuels et prédire la dynamique tumorale. La courbe noire correspond à la simulation du modèle avec le nombre de cycles que le patient a effectivement reçu. Le temps d'arrêt de traitement est représenté par la deuxième ligne verticale, et le moment de recroissance par la première croix rouge. La courbe bleue correspond à la simulation du modèle si le patient avait reçu 5 cycles de TMZ supplémentaires. La fin du traitement est symbolisée par la ligne verticale bleue, et le moment de recroissance par la seconde croix rouge.

En appliquant cette méthode pour les patients inclus dans l'analyse, nous trouvons que 60% d'entre eux auraient pu bénéficier de cycles de TMZ supplémentaires. Au contraire, pour les 40% de patients restants, la résistance de la tumeur au traitement aurait pu être anticipée, et ces patients auraient pu bénéficier d'un changement de thérapie plus rapidement.

Discussion

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à la modélisation des patients atteints de gliomes de bas-grade et traités par témozolomide. Puisque la résistance à ce traitement est une caractéristique non négligeable de la réponse tumorale, nous avons tout d'abord introduit un terme de résistance, supposé diminuer l'efficacité du traitement au cours du temps. Cela est cohérent avec la biologie des gliomes de bas-grade, puisque la résistance au traitement est due à la capacité des cellules à réparer les lésions de l'ADN.

Nous avons ensuite introduit les informations génétiques dans notre modèle, comme covariables de certains paramètres. Nous trouvons que la co-délétion 1p/19q diminue la faculté des cellules quiescentes à revenir en prolifération, et que la mutation *TP53* diminue l'efficacité du traitement. L'ajout de ces covariables permet de mieux caractériser la réponse tumorale au traitement.

Les observations de taille tumorale collectées avant le troisième mois de traitement et les informations génétiques se sont avérées suffisantes pour correctement prédire l'amplitude de la réponse tumorale et sa durée, sur quasiment deux ans. Ces prédictions peuvent ensuite être utilisées pour adapter la durée de la thérapie de façon individuelle. Nous pourrions imaginer une approche adaptative, consistant à mettre à jour le modèle à chaque nouvelle mesure de taille tumorale, afin de prolonger la validité des prédictions. Ces résultats nécessitent d'être confirmés sur une plus large population. Un logiciel pourrait être développé, afin de permettre aux cliniciens d'utiliser cette approche dans leur routine clinique.

Nous pouvons cependant soulever des limites à notre approche. D'une part, le phénomène de résistance est modélisé de façon empirique : nous supposons que l'efficacité du traitement diminue avec le temps. Un modèle différenciant cellules sensibles et cellules résistantes pourrait s'avérer plus adapté à cette problématique. D'autre part, puisque nous utilisons une approche K-PD, il est difficile de simuler différents protocoles d'administration, et donc de diminuer la dose, ou bien ajouter des administrations de TMZ au sein d'un cycle. Pour ces différentes raisons, nous nous attachons, dans notre dernier travail, à développer un modèle

prenant en compte une approche plus « réaliste » pour l'émergence de résistance, ainsi que pour l'évolution du TMZ dans l'organisme.

II- PUBLICATION

Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics

Pauline Mazzocco (1), Célia Barthélémy (2), Gentian Kaloshi (3), Marc Lavielle (2), Damien Ricard(4), Ahmed Idbaih (3), Dimitri Psimaras (3), Marie-Aline Renard (3), AgustiAlentorn (3), JérômeHonnorat (5), Jean-Yves Delattre (3), François Ducray (5), Benjamin Ribba (1)

(1)Inria, project-team Numed, Ecole Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie, 69007 Lyon Cedex 07;

(2)Inria, project-team Popix, Université Paris-Sud, Bâtiment 425, 91405 Orsay Cedex, France;

(3) AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Neurologie Mazarin; INSERM, U975, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle; Université Pierre & Marie Curie Paris VI, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, CNRS UMR 7225 and UMR-S975, Paris, France ;

(4) Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris, France ;

(5) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Neuro-oncologie; Université de Lyon, Claude Bernard Lyon 1; Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028/CNRS UMR 5292, Lyon, France;

Accepté pour publication à Clinical Pharmacology & Therapeutics: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2015

Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics

ABSTRACT

Both molecular profiling of tumors and longitudinal tumor size data modeling are relevant strategies to predict cancer patients' response to treatment. Herein, we propose a model of tumor growth inhibition integrating tumor's genetic characteristics (p53 mutation and 1p/19q co-deletion) which successfully describes the time course of tumor size in patients with low-grade gliomas treated with first-line temozolomide chemotherapy. The model captures potential tumor progression under chemotherapy by accounting for the emergence of tissue resistance to treatment following prolonged exposure to temozolomide. Using information on individual tumors' genetic characteristics, in addition to early tumor size measurements, the model was able to predict the duration and magnitude of response, especially in those patients in whom repeated assessment of tumor response was obtained during the first three months of treatment. Combining longitudinal tumor size quantitative modeling with tumor's genetic characterization appears as a promising strategy to personalize treatments in patients with low-grade gliomas.

INTRODUCTION

Response evaluation criteria such as RECIST—or RANO for brain tumors—are commonly used to assess response to anticancer treatments in clinical trials (Eisenhauer et al. 2009; Van den Bent et al. 2011). They assign a patient's response to one of four categories, ranging from 'complete response', to 'disease progression'. Yet, criticisms have been raised regarding the use of such categorical criteria in the drug development process (Ratain & Eckhardt 2004; Sharma et al. 2012), and regulatory agencies have promoted the additional analysis of longitudinal tumor size measurements through the use of quantitative modeling (Wang et al. 2009). Several mathematical models of tumor growth and response to treatment have been developed for this purpose (Ribba et al. 2014; Bender et al. 2013). These analyzes have led to the identification of a variety of tumor size metrics that can be used to predict long-term clinical outcomes such as overall survival (Bruno et al. 2014). For instance, tumor size change 2 months after the beginning of treatment has been identified as a predictor of overall survival in non-small cell lung cancer (Wang et al. 2009) and in colorectal cancer (Claret et al. 2009). This suggests that long-term clinical outcomes can be predicted on the basis of early tumor size dynamics.

Low-grade glioma (LGG) is a slow-growing brain tumor whose management involves the use of repeated magnetic resonance imaging (MRI) scans to monitor the size of tumor lesions. Surgery, radiotherapy and two chemotherapy regimens, PCV (procarbazine, CCNU and

vincristine) and temozolomide (TMZ), constitute the standard of care (Soffietti et al. 2010). Both prognosis and response to treatment—in particular to TMZ therapy—have been shown to depend on genetic or molecular characteristics such as 1p/19q chromosomal co-deletion (Kujas et al. 2005; Ricard et al. 2007), p53 mutation (Ricard et al. 2007) and IDH mutations (Houillier et al. 2004). TMZ is an orally-administered molecule with proven efficacy in the first-line treatment of LGG (Hoang-Xuan et al. 2004). It is generally given for 1 to 2 years, 1 cycle per month. The duration of the treatment is frequently prolonged beyond 12 cycles if an ongoing decrease in tumor size is observed at this time (Weller 2010). However, up to now there is no mean of predicting, at the individual level, the duration of the response to TMZ and its potential benefit for a given patient.

We previously proposed a tumor growth inhibition model to analyze the time-course of mean tumor diameter in LGG patients receiving chemotherapy or radiotherapy (Ribba et al. 2012). Herein, we further develop this model to analyze the time-course of tumor size in patients treated with TMZ, to characterize potential emergence of resistance to TMZ, and to identify the impact of a patient's molecular characteristics on tumor size kinetic parameters. Finally, we show that the modeling framework can leverage tumor size data obtained during the early stages of treatment, i.e., during the first few months, to forecast tumor response.

MATERIALS AND METHODS

Patients and observations

We analyzed data from 120 LGG patients treated between 1999 and 2007 (Ricard et al. 2007). Data included information on tumor size in all patients and on up to three molecular (genetic) characteristics in 77 patients: 1p/19q chromosomal co-deletion, p53 overexpression (a surrogate marker for TP53 missense mutations (Gillet et al. 2014)) and IDH mutation status. The model was built using the data from these 77 patients. Among these patients, information on all molecular characteristics was available for 42 patients (54.5%), and information on at least one item of molecular characteristic in 35 patients (45.5%). The data from the 43 patients without molecular information were used as an external dataset to evaluate model quality.

Tumor sizes were measured manually from printed MRI images and expressed as mean tumor diameter (MTD) in millimeters, according to the formula $MTD = (2V)^{\frac{1}{3}}$, where $V = \frac{D_1 \times D_2 \times D_3}{2}$ is the approximated tumor volume with D_1, D_2 and D_3 referring to the 3 largest perpendicular diameters. The total median duration of the post-treatment follow-up period for a single patient, which included several follow-up observations, was 21 months (5 months at minimum and 9.5 years at maximum). We analyzed a total of 952 MTD observations with, on

average, 12 observations per patient (minimum 4 observations and maximum 28). Histology consisted of grade II oligodendrogliomas (56 patients, 73%), oligoastrocytomas (16 patients, 21%) and astrocytomas (5 patients, 6%). All patients received TMZ as first-line treatment. The drug was administered for 5 consecutive days (day 1 to day 5) every 28 days at a daily dose of 200 mg/m².

Mathematical model of LGG response to chemotherapy

We have recently proposed a mathematical model to describe MTD dynamics in LGG patients before, during and after chemotherapy (Ribba et al. 2012). The model, which distinguishes between disease-specific and treatment-specific parameters, relies on the hypothesis that LGG tumors are made up of both quiescent and proliferative cells, and that both cell types are sensitive to treatment (Kaina 2003; Masunaga et al. 1999). Chemotherapy is assumed to act by damaging cells' DNA. The DNA damage leads proliferative cells to die, whereas quiescent cells with DNA damage can either repair their lesions and return to a proliferative state, or die. Thus, we consider three compartments: proliferative tissue, denoted P ; non-damaged quiescent tissue, denoted Q ; and damaged quiescent tissue, denoted Q_p . The sum of the values attributed to the three compartments (P^*) represents the size of the lesion and is compared to the MTD observations.

To allow for MTD increase during TMZ treatment, we extended the previously proposed model (Ribba et al. 2012) by taking into account the possibility that proliferative cells can repair their DNA lesions during division process, instead of immediately dying, and thus acquire resistance to TMZ. In line with previous works (Claret et al. 2009), we implemented acquisition of resistance by assuming that the effect of TMZ concentration on tumor tissues decreases exponentially with the amount of time since the beginning of treatment. Both proliferative and quiescent tissues were considered as having the potential to acquire resistance to TMZ.

Estimation of population parameters

The model was developed in a population context (Lindstrom & Bates 1990), and the values of individual-level parameters were assumed to be log-normally distributed; i.e., for a parameter ψ_i corresponding to an individual patient i , $\psi_i = \psi \cdot \exp(\eta_i)$, where ψ is the "typical" (population) value of the parameter, and η_i represents the contribution of the individual i . The values of η are normally distributed with mean 0. Population and individual parameter values were estimated with the SAEM (Stochastic Approximation of the Expectation Maximization) algorithm implemented in Monolix 4.2 (Lixoft) using the full MTD time-course in the 77 patients. We assumed a constant error model, with parameter value a . Model selection was carried out

according to the usual criteria; in particular, models that achieved lower values of the objective function ($-2 \times \log \text{likelihood}$) were considered to provide a better fit to the data.

Integration of genetic information

The data from the 42 patients with complete molecular status (co-deletion 1p/19q, p53, and IDH mutations) was used as a training dataset to obtain statistics on this genetic information. We computed the percentage of patients with a given genetic profile, and derived the probability to exhibit it. So, for patients with one or two missing covariates, we could compute the probability to exhibit the lacking mutation status(es), knowing the other(s) one(s). We therefore attributed genetic characteristics for patients with missing covariates. In our training dataset, in line with previous literature (Ricard et al. 2007), 1p/19q co-deletion and the p53 mutation were mutually exclusive. We incorporated the molecular information into the model and identified the effect of each status on the tumor size kinetic parameters. For a given fixed-effect parameter ξ , the model used for covariate analysis was of the following form:

$$\xi_1 = \xi_0 \times \exp(\beta \cdot \text{status}_j) \quad (1)$$

Where status_j corresponds to the value of the characteristic j . As we considered binary variables only, equation (1) could be simplified:

$$\xi_1 = \xi_0 \times \exp(\beta)$$

where ξ_0 denotes the population value of the parameter for the reference group of patients (with non-co-deleted 1p/19q or wild p53), and ξ_1 is the population value for the group of patients with mutated covariate.

Using this framework, only fixed-effect parameters can depend on the covariate status while (inter-individual) variability is not concerned, i.e. parameters ξ_0 and ξ_1 will have the same variability.

We used a stepwise forward/backward modeling strategy based on progressive inclusion and then exclusion of covariates, where the decision to include or exclude a covariate was dependent on the covariate's effect on the objective function through a log-likelihood ratio test (Wählby et al. 2002).

Empirical Bayes estimates to predict LGG response to temozolomide

Following a Bayesian approach in which population parameter estimates constituted prior information, we analyzed each patient's data individually, considering only the MTD

observations prior to treatment and the first MTD observations obtained after treatment onset, i.e., the observations obtained in the first 3 months of treatment. If, for a given patient, no observations were available prior to treatment, we used only the MTD observations obtained within the first 3 months after treatment onset. Patients for whom no information was available for the first 3 months of treatment were excluded from the analysis. Overall, data from 45 patients were analyzed. Among these, 31 patients had a single MTD observation during the first 3 months of treatment, and 14 patients had two MTD observations. When possible, MTD observations before treatment onset were used to estimate EBEs of the disease-specific parameters of the model. The MTD observations after treatment start were then used to estimate the treatment-specific parameters of the model. EBEs were calculated using Matlab (Mathworks) after the population parameters were estimated with Monolix.

To evaluate the capacity of the model to predict individual tumor response to TMZ treatment, two clinically relevant metrics were calculated: the duration of response, i.e., the length of time during which MTD decreases; and the minimal tumor size reached as a result of TMZ effect.

External analysis

In the analysis described above, the model's predictive capacity was assessed on patients whose full time-course data were used to estimate the population parameters; these population parameters constituted prior information for the calculation of EBEs. To explore whether this caused a bias, we subsequently performed predictive analysis on the 43 “external” patients whose data had been excluded from the initial model-building process, owing to a lack of genetic information. In this case, we used early MTD observations as in the original predictive analysis, but without covariates.

We then used population parameters to simulate 200 new virtual patients, and we made predictions for these patients using the model without covariates in a first step, and we incorporated genetic statuses into the predictions in a second step.

RESULTS

Tumor size time-course in patients treated with temozolomide

Figure 1 depicts the time-course of tumor size (mean tumor diameter) in the 77 LGG patients included in the analysis. Patients received a median of 18 TMZ cycles (minimum 2 cycles, maximum 24). Table 1 shows a summary of the characteristics of the 77 patients. Tumor size increased linearly before treatment (Mandonnet et al. 2003) . After TMZ onset, an initial MTD decrease followed by a MTD re-increase was observed (n=58, 75%). Median time to tumor progression was 18 months. In 34 patients MTD re-increase occurred during TMZ treatment

while in 24 patients it occurred after TMZ discontinuation. We separated the patients to present tumor profiles in a clear manner, but it did not impact data analysis.

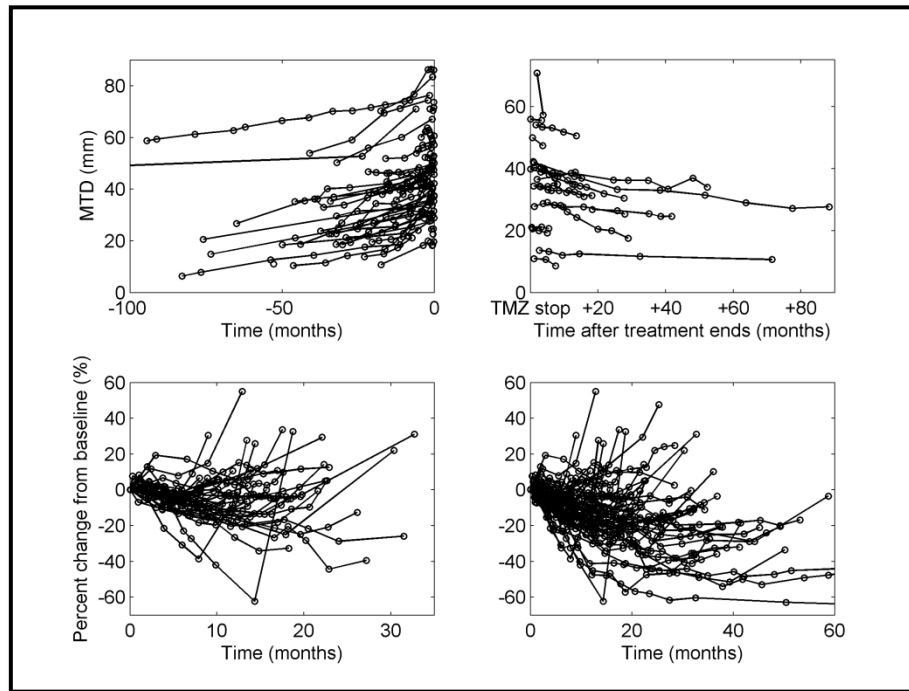


Figure 1: Typical tumor size dynamics for the 77 patients included in the analysis. Top, left: MTD time-course before treatment onset (n=77); Top, right: In 21 patients, an ongoing MTD decrease after treatment discontinuation was observed; Bottom, left: Acquired resistance occurs in 34 patients. MTD time-course shows initial decrease followed by progression during TMZ treatment; Bottom, right: MTD time-course exhibits initial decrease followed by progression before or after treatment cessation (n=58).

	Internal patients N = 77	External patients N = 43
Demographic		
Sex, M/F	42/35	25/18
Median age at treatment onset	40 (25-71)	48 (24-72)
Molecular status		
1p-19q co-deleted / 1p-19q non co-deleted	23/47	-
p53 mutated / p53 non-mutated	24/35	-
ID mutated / IDH non-mutated	35/19	-
Histological type		
Oligodendrogliomas	56	33
Oligoastrocytomas	16	6
Astrocytomas	5	4
Treatment		
Median number of TMZ cycles	18 (2-24)	18 (4-30)
Median interval between TMZ cycles	31 (21-45)	31 (24-50)
Tumor response		
Median time to progression (months)	14.5 (4-90)	12.8 (5-93)
Median duration of treatment (months)	18 (2-24)	18 (3-28)

Table 1: Main characteristics of the 77 low-grade glioma patients included in the internal analysis and 43 patients used for external validation.

Mathematical model of LGG response to temozolomide

Inclusion of a resistance term for the proliferative tissue resulted in a significantly better model fit (drop of 200 points in the objective function) compared with exclusion of the resistance term. Model with the inclusion of a resistance term for the quiescent tissue performed worse. However, because quiescent cells have the capacity to repair their DNA lesions, they also contribute to the emergence of resistance by repopulating the proliferative compartment. Thus, the final selected model incorporated a resistance term for the proliferative tissue only:

$$drug_{induced_{decay}} = \gamma \times KDE \times P \times C \times e^{-res.t} \quad (2)$$

The term res denotes the resistance parameter. Given the time scale of data collection compared to the time scale of TMZ delivery scheduling, we represented a single TMZ cycle (actually composed of 5 daily administrations) as a single bolus administration with corresponding concentration, C , assumed to undergo exponential decay at a constant rate KDE (a so-called K-PD approach (Jacqmin et al. 2007)). The population value of KDE parameter was fixed to 8.3 month^{-1} corresponding to a half-life of 2.5 days, allowing for a residual active concentration of TMZ after 5 days of treatment. The parameter γ is the constant rate for proliferative tissue death (also referred to as the TMZ efficacy parameter). A schematic view of the model is presented in Figure 2. The full mathematical equations of the model are:

$$\frac{dC}{dt} = -KDE \times C, \quad C(0) = 0$$

$$\frac{dP}{dt} = \lambda_P \times P \left(1 - \frac{P^*}{K}\right) + k_{Q_p P} \times Q_p - k_{PQ} \times P - \gamma e^{-res.t} \times C \times KDE \times P, \quad P(0) = P_0$$

$$\frac{dQ}{dt} = k_{PQ} \times P - \gamma \times C \times KDE \times Q, \quad Q(0) = Q_0$$

$$\frac{dQ_p}{dt} = \gamma \times C \times KDE \times Q - k_{Q_p P} Q_p - \delta_{Q_p} Q_p, \quad Q_p(0) = 0$$

$$P^* = P + Q + Q_p$$

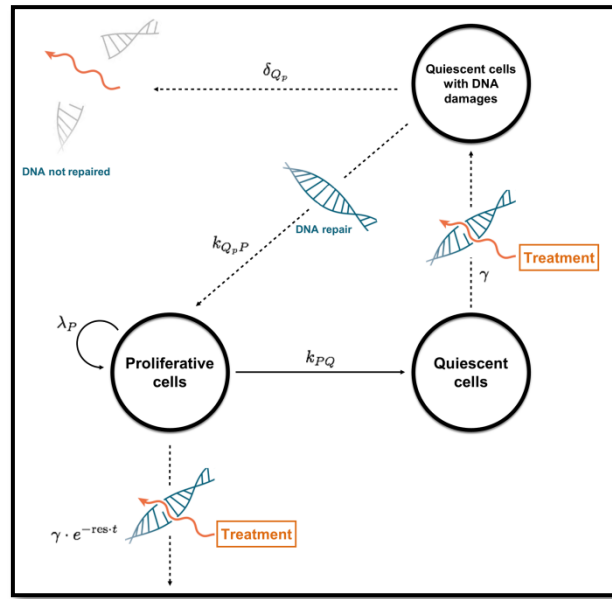


Figure 2: Schematic view of the model with model's parameters. P is the proliferative tissue, Q is the non-damaged quiescent tissue and Q_p is the damaged quiescent tissue. The sum of the values corresponding to the three compartments, P^* , is compared to the MTD observations. Proliferative tissue (P) can become quiescent (Q). TMZ treatment affects both proliferative and quiescent tissues. Damaged quiescent tissue can either repair its DNA lesions and return to a proliferative state or die due to treatment-induced lesions.

Overall, the model includes seven parameters and two initial conditions. Two parameters are disease-specific and related to tumor growth: the proliferation rate (λ_P) and the transfer constant rate (k_{PQ}) from proliferation to quiescence. The 5 remaining parameters are related to TMZ action and effect and are called treatment-specific parameters. In particular, the constant rate of death of quiescent cells is denoted δ_{Q_p} and k_{Q_pP} is the constant rate of transition from quiescence to proliferation following repair of TMZ-induced DNA damage. For identifiability reasons, we assumed that the initial drug effect is the same on P and Q . This is consistent with the biology as TMZ acts on cells regardless of their stage in the division process.

Impact of molecular status on tumor size dynamics

The covariate analysis performed with the three molecular status characteristics showed that p53 mutation could be included as a covariate of the TMZ efficacy parameter γ . On the basis of the stepwise forward/backward analysis, we further determined that chromosomal 1p/19q co-deletion could be included as a covariate on the constant rate k_{Q_pP} . The inclusion of these two model covariates led to a significant drop in the objective function (126 points; $p < 0.01$, likelihood-ratio test). In the stepwise analysis procedure, IDH mutation status identified as having an effect on model parameters when tested independently from the two other covariates was not identified as a significant covariate in the presence of p53 and 1p/19q information. This is in agreement with the known redundancy of the genetic information (Labussiere et al. 2010)

and indicates that, in our model, p53 and 1p/19q information intrinsically integrate IDH information. The parameter estimates of the final model (including covariates) are presented in Table 2.

Model parameters	Units	Estimates	CV (%)	η -shrinkage (%)
P_0	mm	1.72 (21)	143 (11)	18
Q_0	mm	32.1 (7)	55.8 (8)	2
λ_P	month ⁻¹	0.143 (12)	63.1 (13)	23
k_{PQ}	month ⁻¹	0.0429 (21)	81 (22)	47
$k_{Q_P^P}$ <i>1p19q non- codeleted</i>	month ⁻¹	0.00947 (42)	162 (16)	35
$k_{Q_P^P}$ <i>1p19q codeleted</i>	month ⁻¹	0.00807 (49)	-	-
δ_{Q_P}	month ⁻¹	0.0188 (19)	86.2 (17)	32
γ <i>p53 wild</i>	-	0.254 (18)	68.6 (16)	34
γ <i>p53 mutated</i>	-	0.143 (19)	-	-
<i>res</i>	month ⁻¹	0.1 (22)	80.5 (26)	57
<i>KDE</i>	month ⁻¹	8.3 (FIXED)	50 (FIXED)	84
<i>a</i>	mm	1.73 (3)	-	-

Table 2: Model parameter estimates with their standard deviations as well as covariate effects of 1p/19q co-deletion and p53 mutations. Parameters are defined in the text. *a* is the parameter for the constant error model. The residual standard errors are shown in parentheses and are given as percentages of the estimate values. Inter-individual variability (CV) is expressed as percentages. η -shrinkage(Karlsson & Savic 2007) – indicating the tendency of individual parameters shrinkage towards population value – is presented in the last column, and ϵ -shrinkage(Karlsson & Savic 2007) was evaluated at 19%. All parameters were estimated with relative standard errors less than 50%.

Among p53-mutated patients, the value of the TMZ efficacy parameter γ is 45% lower than among p53-non-mutated patients, suggesting that TMZ therapy is almost two times less effective in the former population. This is consistent with preclinical evidence that p53 mutations decrease sensitivity to TMZ in gliomas (Roos et al. 2007; Hermisson et al. 2006). Likewise, among patients with 1p/19q co-deletion, the value of $k_{Q_P^P}$ is 15% lower than among non-co-deleted patients, suggesting that among patients in the former group, DNA-damaged quiescent

cells have less capacity to repair themselves. This finding is consistent with the longer duration of response reported in co-deleted patients (Ricard et al. 2007).

Figure 3 shows goodness-of-fit (visual predictive check) plots for the 77 patients included in the model-building dataset and for the 43 patients included in an external dataset. These diagnostics indicate good quality of the model, with and without covariates. The proposed model is able to capture the variability in patients' response to TMZ, including prolonged response after therapy discontinuation or emergence of acquired resistance to TMZ during treatment.

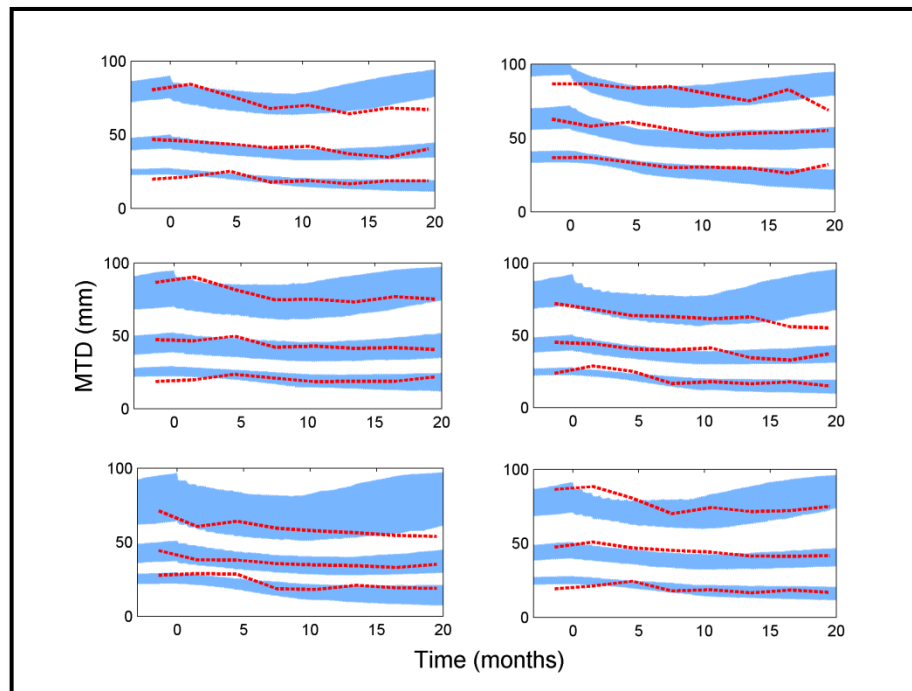


Figure 3: Visual Predictive Check (VPC) diagnosis. Top, Left: VPC for the 77 patients included in the (internal) analysis. Top, Right: VPC on 43 external patients. Middle, Left: VPC for the internal patients with p53 mutation ($n = 24$); Middle, Right: p53 non-mutated patients ($n = 35$); Bottom, Left: VPC for 1p/19q co-deleted patients ($n = 23$); Bottom, Right: VPC for 1p/19q non-co-deleted patient ($n = 47$). Dashed lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles from observed data. The areas represent the 90% confidence interval of the 5th, 50th, and 95th simulated percentiles.

Prediction of response to TMZ chemotherapy

Figure 4 shows predictions regarding individual patients' response durations (left-hand side), represented by Kaplan-Meier curves, together with observed response durations that fall in the 95% confidence interval for almost 2 years after treatment onset. Beyond 2 years, the model predictions are incorrect, which is not surprising given that only information until month 3 is taken into account. Notably, beyond 2 years, predicted times to progression are earlier than the actual times to progression. In this respect, the modeling framework shows a tendency for underestimating the effect of the treatment. The early part of the Kaplan-Meier curve also indicates a tendency to predict progression at very early time. For a small subset of

patients ($n=4$), the unique MTD point during the first 3 months of treatment was greater than the MTD at treatment onset; while successive MTD points showed a significant response. Integrating this point in our modeling framework resulted in predicting very early progression. However, removing these 4 patients resulted in correcting the early part of the Kaplan-Meier curve.

Figure 4 also shows predicted versus observed minimal tumor size (right-hand side). We evaluated prediction bias (mean prediction error) and precision (root mean squared prediction error) (Sheiner & Beal 1981). Prediction bias was 1.89 mm (95% C.I [-0.22, 3.99]) and precision was 7.18 mm (95% C.I [4.52, 9.10]). For 90% of the patients ($n = 40$), the observed minimal tumor size was predicted correctly, with less than 25% relative error (relative to tumor size at treatment onset); this corresponds, approximately, to an error of about 1 cm in MTD. Notably, for each of the 14 patients with two MTD observations within the 3 first months of treatment, the minimal tumor size was predicted with an error of less than 15% (about 6 mm).

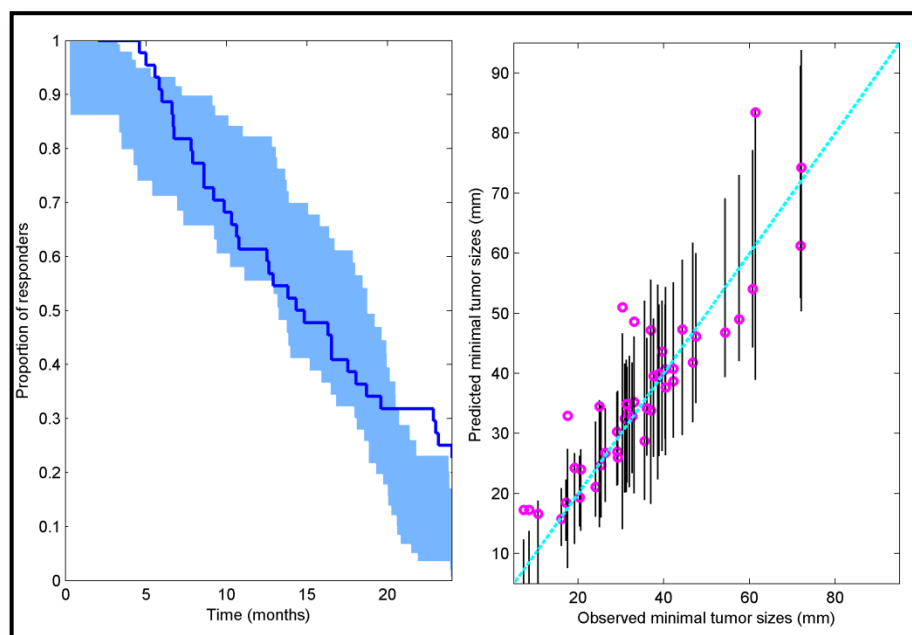


Figure 4: Results of the prediction analysis. Left: Kaplan-Meier curve for observed times to tumor growth together with a model-based confidence interval. Right: Predicted minimal tumor sizes versus observed minimal tumor sizes. The vertical lines represent a tolerance of 25% relative to tumor size at treatment onset. Both times to tumor growth and minimal tumor size were predicted using the observations up to the end of the 3rd month of treatment.

Individual predictions for 6 patients with repeated measurements during the first three months of treatment are displayed in Figure 5 as an illustration of the method proposed herein. It shows that the model is also able to predict tumor time-course, especially for these patients. For the 10% of patients ($n = 5$) for whom predictions of minimal tumor size were incorrect, we

observed that, for four of them, tumor size reduction was unexpectedly characterized by two phases: an initial moderate decrease in tumor size within the first 5 months of treatment, followed by a more pronounced decrease after 5 months. For these four patients, the model under-evaluated the response. Inclusion of a second MTD observation (obtained after 5 months of treatment) yielded correct minimal tumor size predictions for these patients. Tumor response for one additional patient could not be predicted owing to his/her prolonged response to treatment (more than 40 months). The model may not be able to capture such extreme behavior.

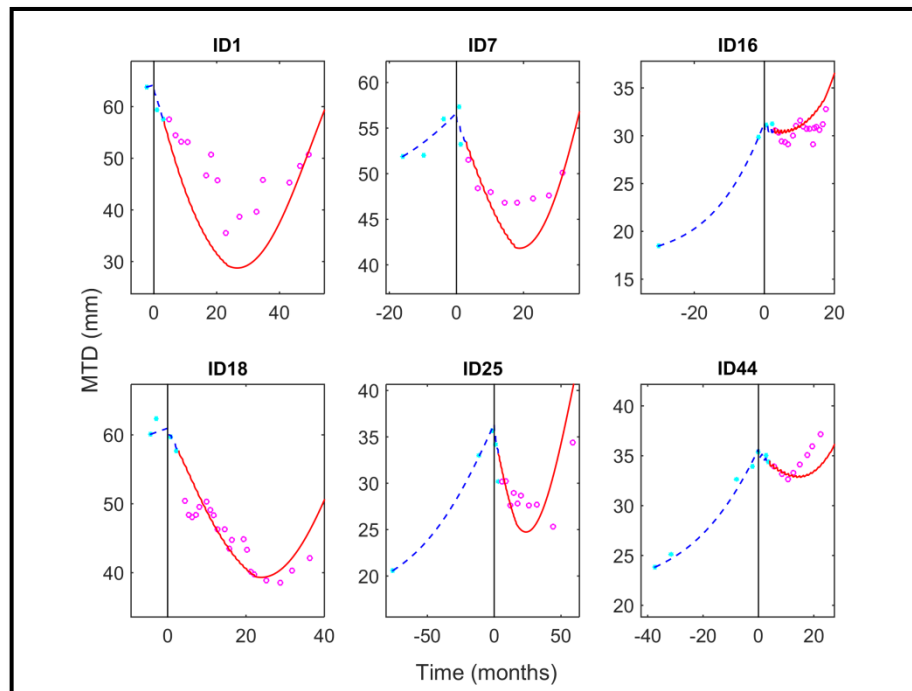


Figure 5: Individual tumor size predictions for 6 patients with repeated assessment of tumor response during the first three months of treatment. Filled circles represent tumor sizes that are used to estimate individual parameters, and empty circles are observations to be predicted. The dashed lines represent tumor dynamics simulated until the 3rd month of treatment, and the solid line represents the actual prediction.

We then performed predictive analysis on the 43 “external” patients. The model successfully predicted the minimal tumor size for 75% of these patients (bias -4.41 mm [-7.14,-1.67]). To evaluate whether the reduction in predictive capability was due to the lack of genetic information or to the fact that these patients' data were not incorporated as prior information in model-building, we made predictions for 200 virtual patients. Without covariates, the minimal tumor size was successfully predicted for 76% of the virtual patients. When we incorporated genetic statuses, predictive capacity rose to 87% (bias 0.31 mm [-0.86, 1.49]). These observations lead us to believe that the reduction in the model's predictive capacity for the 43 external patients was mainly due to the absence of genetic information.

DISCUSSION

Molecular profiling of tumors is a well-known strategy to personalize anticancer treatments. Another approach is mathematical modeling (Wilbaux et al. 2014; Wallin et al. 2009). Mathematical models of tumor growth and response to treatment allow characterizing quantitatively the efficacy and toxicity of anticancer agents and can be used to predict clinical response (Bender et al. 2013; Claret et al. 2013). In the present study, we show that combining longitudinal tumor size measurements through the use of quantitative modeling with tumor's genetic characterization is a promising strategy to personalize treatments in patients with low-grade gliomas.

Using p53 mutation and 1p/19q co-deletion as covariates significantly improved the model accuracy. In agreement with the literature, p53 and 1p/19q molecular statuses significantly impacted the dynamics of LGG response to treatment: p53 mutation impaired TMZ efficacy and 1p/19q co-deleted tumors had less ability to repair TMZ-induced DNA lesions in quiescent tissue, thus increasing the overall efficacy of treatment. IDH mutation status did not provide useful information on tumor size dynamics beyond the combined information provided by p53 and 1p/19q status. However, it would be relevant to introduce IDH status as a model covariate in cases in which p53 and 1p/19q information is not available for a given patient.

Molecular information (p53 and 1p/19q status) and tumor observations obtained during the first three months after TMZ treatment onset were sufficient to correctly predict the amplitude of response and its duration for almost 2 years, especially in those patients in whom precise assessment of early tumor response was available. An adaptive approach, consisting of updating the model predictions at each new MTD observation, could be implemented to prolong the validity period of the prediction and to enhance the percentage of patients for whom the minimal tumor size is successfully predicted. These results, however, need to be confirmed in a larger set of external patients. It would also be interesting to evaluate the relationship between the predictive performance of the model and the timing of MTD observations used for predictive purposes. In this study, we focused on MTD observations obtained during the first 3 months of treatment because we wanted to obtain a reference or rational value for the predictive potential of the model. In the area of brain tumor, numerous studies have used partial differential equation models integrating both time dynamics and spatial aspects of these highly diffusive malignancies (see (Konukoglu et al. 2010; K R Swanson et al. 2002) for examples). It would also be important to apply the same prediction framework with these types of models, which capture more precisely glioma evolution.

Emergence of acquired resistance, defined as progression after initial benefits, is a critical issue in clinical oncology and model-based approaches should be used to better understand, characterize and predict this phenomenon. Mechanisms of acquired resistance can be

pharmacological resulting from decreased drug uptake into the cell, intracellular drug inactivation, or repair of drug-induced damages. This is the case of LGG response to TMZ for which it has been shown that more than 90% of recurrent gliomas show no response to a second treatment with TMZ (Oliva et al. 2010). One of the key elements in TMZ resistance is MGMT, an enzymatic protein with the faculty to repair the principal O⁶-meG-alkylation site to TMZ (Kitange et al. 2009) thus resulting in decreased efficacy of drugs during treatment. MGMT could not be tested as covariate in our model since for most patients only formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tissue was available for DNA tests whereas MGMT methylation testing ideally needs frozen tissue. Of note, resistance to TMZ is also responsible for significant therapeutic failures in melanoma (Tentori et al. 2013). Following this biological knowledge, we modeled acquisition of resistance by decreasing drug efficacy on LGG proliferative tissue with time following therapy onset. Since all patients received the same TMZ doses with the same scheduling, we believe that modeling resistance as a function of actual drug exposure would not have led to significantly different results. For identifiability reasons, we could not model all transitions between the three compartments, especially the possibility for quiescent cells to directly return into proliferation, as it could occur without treatment. However, during treatment quiescent cells do have the capacity to repair their DNA and become proliferative. Therefore, this model is a relevant tool to characterize tumor response to TMZ but does not aim to faithfully mimic natural tumor growth. Our model is flexible enough to reproduce the variability of patients' response to standard TMZ protocol and has the capacity to mimic both tumor regrowth during treatment as a result of acquired resistance to TMZ and prolonged response to treatment.

Finally, our model could constitute a rational tool to optimize the duration of temozolomide therapy in low-grade glioma patients. Up to now, there are no clear rules or guidelines regarding the optimal number of cycles or treatment duration in patients treated with TMZ (Weller 2010). Many neuro-oncologists prolong the duration of the treatment beyond 12 cycles if an ongoing decrease in tumor size is observed at this time. However, there are downsides to prolonging TMZ treatment, including side effects and costs. An even greater concern is that TMZ therapy might drive the evolutionary path to high-grade glioma (Johnson et al. 2014). Consequently, determining the optimal duration of TMZ therapy and maximizing the duration of the response is a critical challenge in the management of LGG. Using our model as a simulation tool to determine the optimal number of TMZ cycles each patient should have received, we found that for 47% of the 45 patients analyzed ($n=21$), the model would have recommended, by month 3 after treatment onset, administration of additional TMZ cycles beyond what these patients actually received; i.e., in these patients, delivery of additional TMZ could have resulted in tumor shrinkage exceeding what was ultimately achieved. In contrast, the model predicted that 33% of

the patients ($n = 15$) could have benefited that their treatment been stopped earlier than it actually was.

Mandonnet and colleagues suggested that knowledge of the glioma growth rate prior to treatment can be used to optimize patient management and follow-up (Mandonnet et al. 2003). Our approach proposes to leverage early tumor dynamical information together with tumor's genetic characteristics to predict tumor size response. We believe that this framework can be used as a template for other diseases whose response to treatment is characterized by emergence of acquired resistance.

STUDY HIGHLIGHTS

What is the current knowledge on the topic?

First-line temozolomide is frequently used to treat low-grade gliomas (LGG) which are slow-growing brain tumors. The duration of response depends on genetic characteristic such as 1p/19q chromosomal co-deletion, p53 mutation and IDH mutations. However, up to now there is no mean of predicting, at the individual level, the duration of the response to TMZ and its potential benefit for a given patient.

What question this study addressed?

The present study assessed whether combining longitudinal tumor size quantitative modeling with tumor's genetic characterization could be an effective mean of predicting the response to temozolomide at the individual level in LGG patients.

What this study adds to our knowledge?

For the first time, we developed a model of tumor growth inhibition integrating tumor's genetic characteristics which successfully describes the time course of tumor size and captures potential tumor progression under chemotherapy in LGG patients treated with first-line temozolomide. The present study shows that using information on individual tumors' genetic characteristics, in addition to early tumor size measurements; it is possible to predict the duration and magnitude of response to temozolomide.

How this might change clinical pharmacology and therapeutics?

Our model constitutes a rational tool to identify patients most likely to benefit from temozolomide and to optimize in these patients the duration of temozolomide therapy in order to ensure the longest duration of response to treatment.

CHAPITRE 4

MODELISATION DE LA RESISTANCE AU TMZ

I- RESUME

L'émergence de résistance au traitement par chimiothérapie est une des principales raisons de l'échec thérapeutique. Dans le cas du traitement des gliomes de bas-grade, nous savons que le témozolomide provoque des mutations, et induit l'apparition de cellules résistantes au traitement (Kitange et al. 2009). Ce traitement mutagène a des conséquences néfastes sur la tumeur, puisque les mutations pourraient entraîner l'évolution du gliome en une tumeur plus agressive (Johnson et al. 2014). Pour ces raisons, nous nous intéressons tout particulièrement au phénomène de résistance dans ce projet.

En oncologie, les modèles sont utilisés pour décrire la dynamique de la tumeur à la suite du traitement. Ainsi, la modélisation de la résistance n'est bien souvent pas le but principal, et ce phénomène est décrit comme une diminution de l'efficacité du traitement, à l'aide d'une exponentielle décroissante. Bien que ce soit effectivement ce que nous observons, il nous semble pertinent d'essayer de modéliser l'apparition de résistance de façon plus mécanistique. Les modèles utilisés pour décrire la résistance distinguent, quant à eux, deux types de cellules : les cellules résistantes et les cellules sensibles au traitement. Ces modèles peuvent être construits à l'aide d'équations différentielles ordinaires (EDO) ou d'équations stochastiques, ces dernières permettant de garder le côté aléatoire inhérent aux mutations cellulaires.

Les modèles stochastiques utilisés pour décrire l'apparition de la résistance au sein d'une tumeur sont généralement des modèles discrets, que nous pouvons simuler à l'aide de l'algorithme de Gillespie (Gillespie 1977). Une trajectoire simulée à l'aide de cet algorithme représente une solution possible de l'équation stochastique étudiée. Cependant, plus les modèles utilisés sont complexes, et plus il devient difficile de les simuler avec l'algorithme de Gillespie. Il est, de plus, impossible d'estimer les paramètres du modèle discret. Pour pallier à cette difficulté, nous pouvons travailler avec une approximation en temps continu des modèles discrets. Nous construisons alors des modèles à base d'équations différentielles stochastiques (EDS), que nous pouvons facilement simuler à l'aide d'un schéma d'approximation numérique, du type d'Euler-Maruyama (Higham 2001). L'estimation paramétrique de tels modèles demeure malgré tout difficile. Différentes méthodes d'estimation ont été proposées dans le cas de modèles mixtes non linéaires définis par des

EDS (Prakasa Rao 1999; Sørensen 2004; Donnet & Samson 2008), mais aucune n'est actuellement implémentée dans un logiciel et utilisable telle quelle.

Dans notre dernier projet, nous souhaitons décrire le phénomène d'émergence de résistance au sein des gliomes de bas-grade traités par témozolomide. Pour cela, nous étudions les données de tailles tumorales des 77 patients précédents pour construire un modèle se rapprochant des modèles de résistance. Comme nous souhaitons analyser nos données dans un contexte de population, et estimer les paramètres du modèle, nous adoptons la méthode suivante : nous construisons un modèle déterministe, à base d'équations différentielles ordinaires (EDO), qui représente en fait la limite du modèle EDS lorsque la population initiale est très grande (Coutin et al. 2010). Les paramètres de ce modèle peuvent alors être estimés selon les méthodes habituelles. Nous optimisons ensuite le protocole d'administration du TMZ afin de prolonger la durée de réponse de la tumeur et de minimiser la taille tumorale tout en limitant l'apparition des cellules résistantes. Nous construisons alors des intervalles de prédiction pour chaque traitement optimisé à l'aide d'une approche stochastique. Le modèle de résistance est en fait transformé en modèle EDS, pour introduire un bruit aléatoire sur l'émergence de résistance. Nous aurions pu obtenir un intervalle de prédiction directement avec le modèle EDO. Cependant, ces intervalles seraient restés proches du modèle EDO. A l'aide des simulations stochastiques, nous pouvons nous écarter de ce modèle et tenir compte de trajectoires dues à des mutations aléatoires que nous ne pouvons pas modéliser dans une approche déterministe.

Pour les applications du modèle, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réponse tumorale de trois patients. Ces trois patients représentent les trois profils principaux que nous observons dans la population (figure 14). Le premier patient, le patient 35, répond de manière prolongée au traitement : sa tumeur continue de diminuer plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le second fait partie des patients dont la tumeur recroît dès l'arrêt du traitement. Finalement, le dernier patient résiste au traitement et progresse pendant la thérapie.

Ce travail fait l'objet d'un manuscrit en cours de préparation.

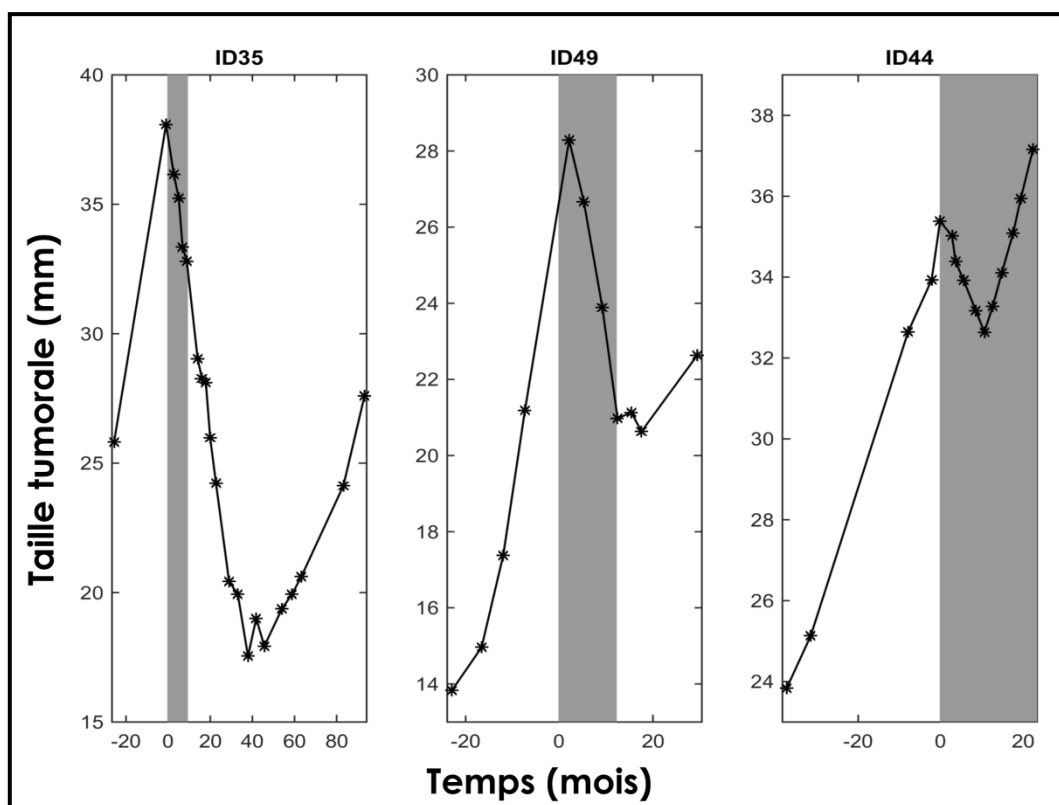


Figure 14 : Evolution de la taille tumorale pour trois patients particuliers. L'aire grise représente la période de traitement.

1- Construction du modèle EDO

a) *Modélisation de la PK du traitement*

Un des objectifs de ce modèle est l'optimisation du protocole d'administration du TMZ au niveau individuel. Pour ce faire, il est préférable de décrire l'évolution du médicament dans l'organisme de façon plus réaliste qu'avec un modèle K-PD. Puisque nous ne possédons pas de données de pharmacocinétiques pour nos patients, nous utilisons un modèle déjà publié dans la littérature, ainsi que les estimations reportées des paramètres de population. L'évolution de la concentration en TMZ est décrite à l'aide d'un modèle à deux compartiments : un compartiment de dépôt du médicament, et le compartiment central, dans lequel la concentration est mesurée (Ostermann et al. 2004). Ce modèle peut s'écrire de la façon suivante :

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt} = -k_a \times C_1 + u(t) \\ \frac{dC_2}{dt} = k_a \times C_1 - \frac{CL}{Vd} \times C_2 \\ C(t) = \frac{C_2(t)}{Vd} \end{cases} \quad (4.1)$$

où :

- $C_1(t)$ représente la quantité de médicament dans le compartiment de dépôt,
- $u(t)$ décrit le protocole d'administration du TMZ,
- $C_2(t)$ représente la quantité de médicament dans le compartiment central,
- $C(t)$ représente la concentration plasmatique en TMZ,
- k_a représente la vitesse d'absorption du médicament,
- CL représente la clairance, c'est-à-dire la capacité de l'organisme à éliminer le médicament,
- Vd est le volume de distribution du médicament.

Nous pouvons remarquer que nous utilisons ici les paramètres de clairance et du volume de distribution, plutôt que la constante d'élimination du médicament, comme présenté au Chapitre 1-Partie IV. Les deux modèles sont équivalents, mais nous préférons utiliser ces dernières notations afin d'utiliser les valeurs de paramètres de populations de la littérature.

Le protocole d'administration du témozolomide est décrit à l'aide de la fonction $u(t)$, qui prend en compte les cinq administrations par cycle, et non plus une seule administration au début de chaque cycle, comme cela été fait auparavant, avec l'approche K-PD. Nous décrivons ainsi précisément la concentration plasmatique du TMZ au cours du traitement.

b) Modélisation de l'émergence de résistance

Nous nous intéressons maintenant au modèle d'émergence de la résistance. Nous souhaitons inclure une sous-population de cellules résistantes, afin de décrire ce mécanisme de façon plus réaliste. Nous supposons que la résistance au traitement est totale. Cette hypothèse est cohérente avec le fait que 90% des gliomes récurrents ne montrent aucune réponse à un second traitement par TMZ (Oliva et al. 2010), signifiant que la tumeur est devenue résistante à la molécule. Le témozolomide est un traitement mutagène, c'est-à-dire qu'il provoque lui-même des mutations pouvant mener les cellules à devenir résistantes. Certaines cellules

fabriquent également une quantité plus importante de protéine MGMT lorsqu'elles sont en présence du témozolomide, cette protéine ayant la capacité de réparer les lésions de l'ADN causées par le traitement (Kitange et al. 2009). Ainsi, l'émergence de résistance semble principalement due à la présence de traitement. Nous pouvons également supposer qu'au cours du processus de division cellulaire, certaines mutations apparaissent aléatoirement, entraînant une résistance de la cellule tumorale au traitement.

Plusieurs hypothèses ont été testées lors de la construction du modèle :

- division des cellules tumorales en quatre sous-populations : cellules prolifératives sensibles, cellules prolifératives résistantes, cellules quiescentes sensibles et cellules quiescentes endommagées,
- division des cellules tumorales en trois sous-populations : cellules sensibles, cellules résistantes, cellules endommagées,
- présence initiale de cellules résistantes dans la tumeur,
- mutations aléatoires des cellules sensibles en cellules résistantes en l'absence de traitement,
- taux de réparation des cellules endommagées dépendant de la dose reçue.

Nous avons ainsi testé différentes compositions des tissus tumoraux, et différents mécanismes d'apparition de la résistance : résistance innée, ou bien acquise à cause du traitement, ou aléatoirement.

Le modèle a été choisi selon les critères statistiques classiques, permettant de diminuer la valeur de la fonction objective tout en pénalisant les modèles ayant trop de paramètres, mais également au vu des estimations des paramètres et des prédictions individuelles.

Finalement, nous proposons le modèle représenté sur la figure 15 et décrit par les équations mathématiques suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \lambda_S \times S \left(1 - \frac{T}{100}\right) - \gamma_{SD} C(t) S \\ \frac{dR}{dt} = \lambda_R \times R \left(1 - \frac{T}{100}\right) + \gamma_{DR} AUC(t) D \\ \frac{dD}{dt} = \gamma_{SD} C(t) S - \mu_D D - \gamma_{DR} AUC(t) D \\ T = S + R + D \end{array} \right. \quad (4.2)$$

où :

- S représente les cellules sensibles,
- R représente les cellules résistantes,
- D représente les cellules endommagées,
- T représente l'ensemble des cellules. Nous comparons T aux observations de taille tumorale.
- $C(t)$ est la concentration en TMZ, obtenue à l'aide du modèle PK,
- $AUC(t)$ représente la quantité de TMZ reçue entre le début du traitement et le temps t . Cette valeur est calculée à l'aide du modèle PK.
- λ_S et λ_R sont les taux de prolifération des cellules sensibles et résistantes respectivement,
- γ_{SD} est le paramètre d'efficacité du traitement,
- μ_D est le taux de mort des cellules endommagées,
- γ_{DR} est le taux de réparation des cellules endommagées.

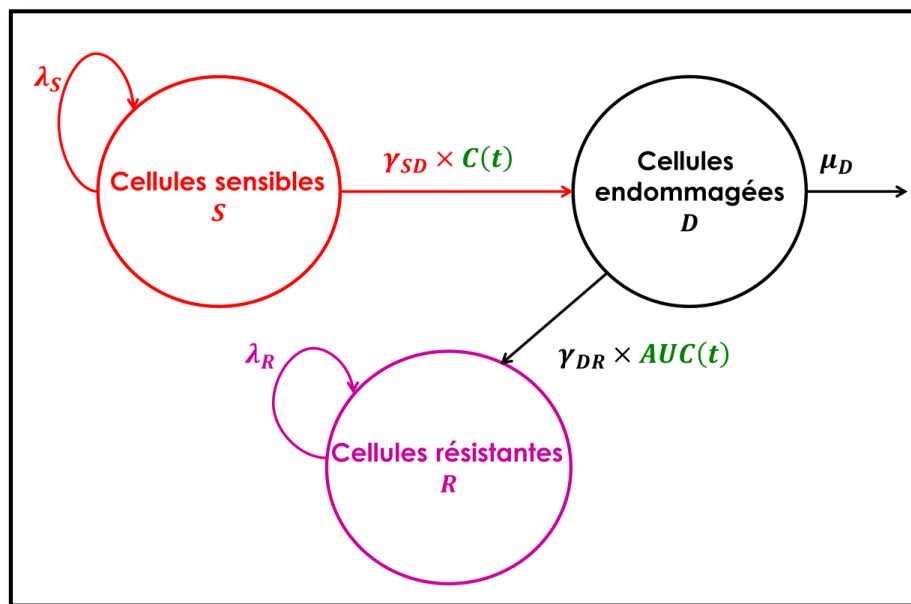


Figure 15 : Modèle d'émergence de la résistance pour les gliomes de bas-grade traités par TMZ

Dans ce modèle, nous supposons que les populations S et R sont constituées à la fois de cellules prolifératives et de cellules quiescentes. Nous ne les distinguons pas car cela rajoute de la complexité au modèle, et nous ne sommes pas capables d'estimer correctement toutes les transitions entre chaque compartiment. Ainsi, les paramètres λ_S et λ_R représentent les taux

de prolifération moyens sur les populations considérées. Nous les supposons différents, car les tissus sensibles et résistants n'ont pas forcément la même composition en cellules prolifératives et quiescentes.

Nous supposons que les cellules sensibles touchées par le traitement deviennent des cellules quiescentes endommagées. Elles ne peuvent plus se diviser du fait des lésions de leur ADN, mais elles ne meurent pas immédiatement, car elles ne détectent pas ces lésions tout de suite. Lorsque les cellules D tentent de revenir en prolifération, elles vont soit mourir du fait du traitement, ou bien elles vont pouvoir réparer leur ADN, grâce aux mutations ou grâce à la protéine MGMT, et elles deviennent dans ce cas résistantes au traitement. Nous supposons que le taux d'émergence de résistance est proportionnel à la quantité de traitement reçue au temps t , d'où le terme $AUC(t)$ dans le système d'équations. Cela signifie que plus la tumeur est exposée au traitement, plus elle a de risque de devenir résistante. Cette relation entre l'émergence de résistance et l'exposition totale au TMZ a déjà été utilisée par Faivre et collègues, dans leur modèle décrivant les effets cytotoxique et anti-angiogénique de ce traitement (Faivre et al. 2013). Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque nous supposons que la tumeur comprend initialement des cellules résistantes, indiquant ainsi une part de résistance innée de la tumeur. Nous avons testé l'hypothèse que les cellules sensibles peuvent muter en cellules résistantes, sans présence de traitement, pour expliquer la présence de cette résistance innée. Cependant, l'ajout de ce paramètre ne permet pas d'améliorer le modèle au vu des valeurs de la fonction objective.

Le modèle PK comprend quatre paramètres : k_a, CL, Vd et $Dose$. En effet, puisque nous ne connaissons ni le poids ni la taille des patients, informations nécessaires pour calculer la quantité de dose effectivement administrée à chaque individu, nous considérons la dose comme un paramètre à estimer au niveau individuel. Les valeurs de population de ces paramètres sont fixées aux valeurs reportées dans la littérature (Ostermann et al. 2004).

Le modèle d'évolution tumorale comprend quant à lui cinq paramètres : $\lambda_S, \lambda_R, \mu_D, \gamma_{SD}$ et γ_{DR} , ainsi qu'un paramètre K pour les conditions initiales. Nous supposons qu'initialement la tumeur est composée de cellules sensibles et de cellules résistantes, les cellules endommagées n'apparaissant qu'avec le traitement. Pour chaque individu, nous fixons $S_0 + R_0$ à la valeur de la première observation de taille tumorale Y_0 , en supposant que :

$$S_0 = K \times Y_0, \quad R_0 = (1 - K) \times Y_0.$$

Les paramètres sont estimés dans une approche de population, avec un modèle à effets-mixtes, en supposant un effet aléatoire sur chacun d’eux. Nous utilisons l’algorithme SAEM implémenté dans Monolix pour obtenir les estimations paramétriques.

c) Résultats

Les paramètres de population sont tous correctement estimés avec des erreurs inférieures à 40%. Les valeurs trouvées sont reportées dans le tableau 4.

Paramètres	Estimations (rse)	Ecart-type (rse)
Dose (mg)	360 (FIXE)	0.2 (FIXE)
k_a (j^{-1})	140 (FIXE)	0.5 (FIXE)
CL (l/j)	240 (FIXE)	0.2 (FIXE)
Vd (l)	30 (FIXE)	0.2 (FIXE)
K	0.768 (9%)	2.05 (15%)
λ_S (j^{-1})	$6 \cdot 10^{-4}$ (14%)	0.785 (15%)
λ_R (j^{-1})	$1.8 \cdot 10^{-4}$ (37%)	2.31 (12%)
γ_{SD} (j^{-1})	$308 \cdot 10^{-4}$ (23%)	0.876 (22%)
γ_{DR} (j^{-1})	$2.04 \cdot 10^{-5}$ (37%)	1.86 (17%)
μ_D (j^{-1})	$25.5 \cdot 10^{-4}$ (21%)	0.828 (20%)

Tableau 4 : Estimations des paramètres du modèle d’émergence de résistance. Les erreurs sont indiquées en pourcentage, entre parenthèses.

Nous avons ensuite évalué la structure de notre modèle à l’aide de différents graphiques diagnostics. Dans un premier temps, nous avons regardé les graphiques des prédictions de population et des prédictions individuelles en fonction des observations (figure 16). Le premier graphique nous permet de voir que le modèle de population décrit de manière adéquate les observations individuelles. Cela signifie qu’avec les paramètres de population seulement, nous sommes capables de retrouver les profils des réponses tumorales individuelles. Le second montre que nous estimons correctement les paramètres individuels

puisque nous sommes parvenus à prédire les observations pour chaque individu à partir de ces paramètres.

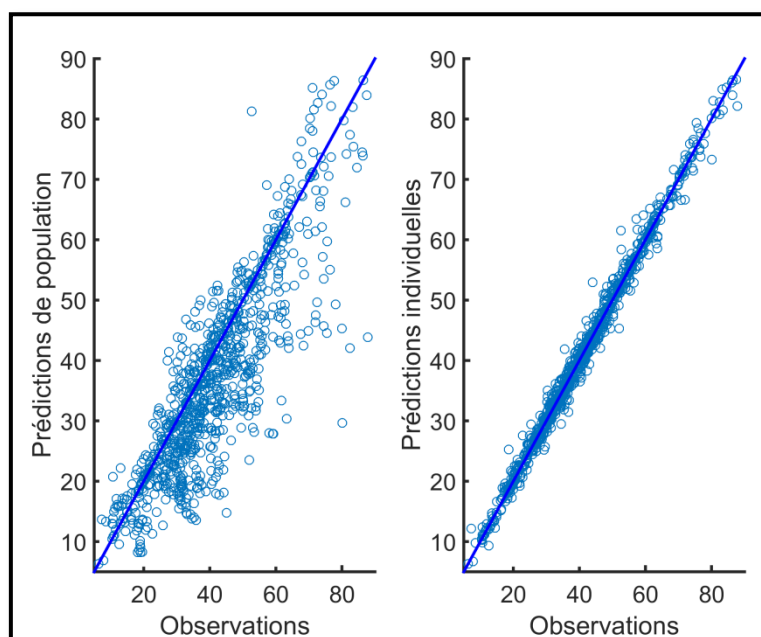


Figure 16 : Prédictions versus observations. Gauche : prédictions obtenues avec le modèle de population vs observations individuelles. Droite : prédictions obtenues avec les paramètres individuels vs observations individuelles.

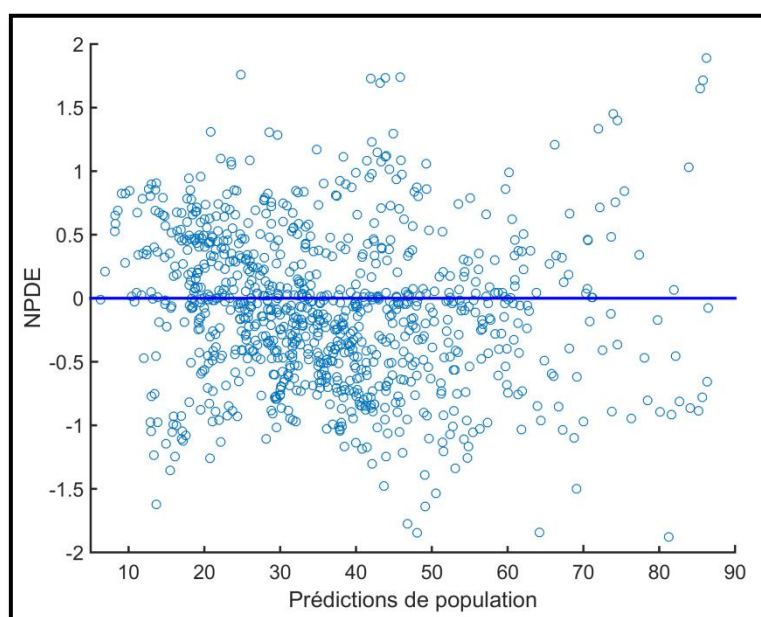


Figure 17 : NPDE en fonction des prédictions obtenues avec le modèle de population

Nous évaluons également la structure du modèle d'erreur à l'aide des NPDE (figure 17). Ces résidus ne doivent pas dépendre des prédictions, ce qui est le cas ici. La structure de notre modèle est donc validée par ces différentes figures.

Nous pouvons également observer quelques résultats individuels sur la figure 18. Nous reprenons les mêmes patients que nous avons présentés plus haut. Sur la même figure, nous représentons l'évolution de la taille tumorale (en bleu), l'évolution de la densité de cellules sensibles (en rouge), endommagées (en noir) et résistantes (en rose), qui sont les résultats du modèle déterministe décrit plus haut. Nous pouvons remarquer que pour les deux premiers patients, les cellules résistantes ont un faible taux de prolifération. En effet, avant le traitement la densité de cellules résistantes augmente très peu. Pour le patient 35, peu de cellules endommagées parviennent à retourner en prolifération, et la population résistante reste donc à un faible niveau. Le patient 49 ne réagit pas de la même façon au traitement. En effet, nous remarquons que pendant la durée du traitement, la densité de cellules résistantes est doublée. Ainsi, de nombreuses cellules endommagées sont capables de retourner en prolifération et deviennent résistantes au traitement. A la fin de la thérapie, la tumeur contient plus de cellules résistantes que de cellules sensibles. Pour le dernier patient enfin, nous observons tout d'abord que les cellules résistantes se divisent plus vite que pour les deux autres patients. Pendant le traitement, la densité de cellules résistantes augmente très fortement. En effet, la majorité des cellules endommagées retourne en prolifération et grossit ainsi cette population. Après quelques cycles de traitement, la tumeur est principalement composée de cellules résistantes, entraînant la recroissance tumorale pendant la thérapie. La tumeur ne contient alors plus que des cellules résistantes.

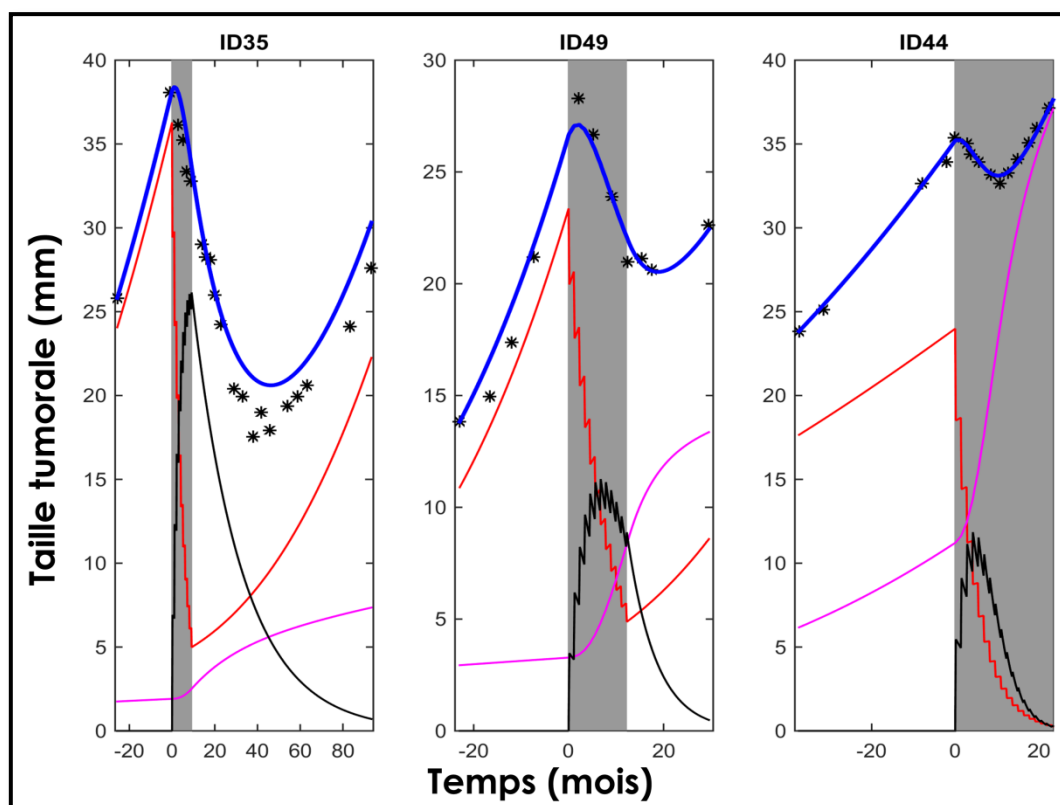


Figure 18 : Prédictions individuelles pour trois patients particuliers. La courbe bleue représente l'évolution de la taille tumorale. L'évolution de la densité des cellules sensibles est représentée en rouge, celle des cellules endommagées en noir et celle des cellules résistantes en rose. L'aire grise représente la période de traitement.

Nous avons ainsi construit un modèle permettant de décrire les données individuelles tout en expliquant les mécanismes à l'œuvre dans le processus de résistance au traitement. Selon les patients, nous n'observons pas les mêmes caractéristiques lors de l'apparition des cellules résistantes. Pour cette raison, nous souhaitons optimiser le traitement par témozolomide pour chaque individu, afin de prolonger la durée de réponse tout en limitant l'émergence de résistance.

2- Optimisation du protocole d'administration du TMZ

a) Méthode pour l'optimisation

La méthode d'optimisation que nous utilisons dans ce projet est différente de celle présentée au Chapitre 2. En effet, pour l'optimisation du protocole du PCV, nous nous sommes

seulement intéressés à comment prolonger de manière significative le moment de recroissance de la tumeur. Pour cela, nous avons testé différents espacements entre les cycles de PCV, en simulant des populations virtuelles de patients, et en comparant les résultats obtenus.

Nous avons également proposé une approche permettant d'adapter la durée du traitement par TMZ pour chaque patient, au Chapitre 3. Basée sur les prédictions de la réponse tumorale, elle permet de déterminer « manuellement » à quel moment arrêter le traitement. Nous ne pouvons cependant pas modifier le protocole thérapeutique à proprement parlé, car le modèle proposé est basé sur une approche K-PD, ne décrivant pas précisément le protocole appliqué.

Dans ce projet, nous souhaitons à la fois repousser la progression tumorale, réduire la taille de la tumeur et limiter l'apparition de cellules résistantes. Comme nous avons introduit la pharmacocinétique du TMZ et le protocole d'administration de façon précise, nous pouvons optimiser l'intervalle entre deux cycles consécutifs de TMZ, mais également la dose à administrer. Par ailleurs, nous utilisons cette fois un algorithme d'optimisation, afin de trouver le meilleur protocole d'administration pour chaque patient. Cette approche nous permet donc d'obtenir un protocole optimisé, à la fois sur l'espacement des cycles et sur la dose, avec lequel nous obtenons la meilleure réponse tumorale possible. Nous l'appliquons à chacun des trois patients que nous avons présentés, mais nous pourrions également envisager d'optimiser le traitement sur un groupe de patients.

Critère d'optimisation

Dans ce projet, nous souhaitons trouver un protocole d'administration du TMZ permettant d'allonger la durée de décroissance de la tumeur, mais qui minimise également la taille tumorale. En effet, il nous paraît pertinent de vouloir atteindre une taille tumorale la plus petite possible, pendant une longue durée. Nous avons dans un premier temps utilisé l'AUC, représentant l'aire sous la courbe d'évolution tumorale, comme critère d'optimisation. En effet, minimiser l'AUC revient à minimiser la taille tumorale rapidement, et la faire recroître le plus tard possible. Cependant, après différents tests, il s'avère que ce critère permet essentiellement de réduire la taille tumorale, mais pas de repousser le moment de recroissance de la tumeur.

Nous avons alors testé un critère d'optimisation composé des deux métriques que nous souhaitons améliorer :

$$CO = \frac{TTG_{standard}}{TTG_{optim}} + \frac{MTS_{optim}}{MTS_{standard}} \quad (4.3)$$

où

- TTG représente le temps de recroissance de la tumeur. TTG_{optim} est la valeur de TTG avec le protocole optimisé, tandis que $TTG_{standard}$ est la valeur de TTG avec le protocole standard.
- MTS représente la taille minimale que la tumeur atteint après le début du traitement.

Nous souhaitons obtenir $TTG_{optim} \geq TTG_{standard}$ et $MTS_{optim} \leq MTS_{standard}$. Nous allons donc chercher à minimiser la valeur de CO . Nous utilisons les rapports entre les valeurs standards et optimisées afin que les deux termes du critère soient comparables. En effet, si nous utilisons seulement un critère composé des valeurs optimisées, l'algorithme aura tendance à minimiser seulement le plus grand des deux termes.

Algorithme d'optimisation

Pour l'optimisation, nous avons utilisé un algorithme évolutionnaire, l'algorithme CMA-ES (*Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy*), implémenté dans Matlab (Hansen 2006). A chaque étape, les solutions candidates sont simulées suivant une loi normale de moyenne m et de matrice de variance-covariance C . La fonction objectif est alors évaluée pour chaque candidat, qui sont ensuite triés selon les valeurs du critère d'optimisation. La moyenne m est mise à jour à partir des valeurs des candidats, multipliées par un poids favorisant les meilleurs candidats. La matrice de variance-covariance C est à son tour mise à jour, afin de minimiser la fonction objectif, et de chercher les solutions dans la direction la plus favorable. Cet algorithme permet ainsi de chercher la solution de manière aléatoire, tout en privilégiant une direction de recherche.

A l'aide de cet algorithme et du critère d'optimisation décrit à l'équation (4.3), nous souhaitons optimiser l'intervalle de temps entre deux cycles de TMZ consécutifs, ainsi que la dose de TMZ à administrer. Nous avons donc deux valeurs à optimiser. Avec l'algorithme CMA-ES, nous pouvons spécifier les intervalles dans lesquels les solutions peuvent se trouver. Ainsi, nous bornons nos intervalles de recherche aux suivants : la dose ne doit pas

dépasser 200 mg/m²/j pour des raisons de toxicité, et le temps entre deux cycles ne doit pas être inférieur à cinq jours.

b) Evaluation des protocoles optimisés

Pour évaluer les protocoles optimisés, nous utilisons une approche stochastique. En effet, le processus d'apparition de la résistance est généralement décrit à l'aide d'équations stochastiques, permettant l'étude microscopique des tumeurs. Dans notre cas, nous avons construit un modèle composé d'EDO, décrivant les transitions entre des quantités moyennes de cellules, mais nous souhaitons incorporer de l'aléatoire dans les simulations des protocoles optimisés, pour tester la robustesse du modèle et la méthode d'optimisation. L'approche stochastique permet de compenser l'effet de facteurs non inclus dans le modèle, tels que des facteurs environnementaux par exemple. Pour un patient, nous simulons donc la dynamique tumorale avec le nouveau protocole d'administration, en introduisant un bruit aléatoire sur le phénomène de résistance.

Pour les simulations, nous utilisons le modèle (4.2) et ajoutons un bruit blanc sur le paramètre γ_{DR} qui s'écrit alors :

$$\gamma_{DR}^b = \gamma_{DR} + \sigma_{DR} \times \varepsilon$$

où :

- γ_{DR} a la valeur trouvée lors de l'estimation des paramètres,
- σ_{DR} correspond au bruit que nous ajoutons à ce paramètre,
- $\varepsilon \sim \mathcal{N}(0,1)$.

Les simulations sont effectuées à l'aide du logiciel Matlab. Les équations du modèle (4.2) sont implémentées en discrétisant la variable temps par le schéma d'Euler-Maruyama (Higham 2001). Par exemple, pour le temps $i + 1$, l'équation sur R devient :

$$R(i + 1) = R(i) + \left(\lambda_R R(i) \left(1 - \frac{T(i)}{100} \right) + \gamma_{DR} D(i) AUC(i) \right) dt + \sigma_{DR} D(i) AUC(i) R(i) \varepsilon \sqrt{dt}$$

où le dernier terme correspond au bruit blanc décrivant le processus aléatoire d'apparition de résistance. Nous procédons de même pour les autres équations. Seules les équations sur R et

sur D sont modifiées pour introduire un terme de bruit blanc, car l'émergence de résistance est décrite à l'aide de ces deux seules équations. Pour les simulations que nous présentons dans la suite de ce chapitre, nous avons fixé $\sigma_{DR} = \gamma_{DR}$, autorisant ainsi le paramètre de résistance à varier de 100%. Cela nous permet d'obtenir une large palette de profils tumoraux pouvant survenir suite au traitement par le nouveau protocole d'administration.

Nous obtenons alors plusieurs trajectoires pour le même individu, qui nous permettent de construire un intervalle, pouvant être considéré comme un intervalle de confiance pour le protocole optimisé. En fait, cela nous renseigne sur comment pourrait réagir le patient à ce nouveau protocole, sachant que le phénomène d'émergence de résistance est aléatoire et ne peut pas être déterminé avec un simple paramètre. A partir de ces simulations, nous pouvons également construire les distributions empiriques pour les deux métriques que nous cherchons à optimiser : le temps de recroissance de la tumeur, et la taille minimale atteinte. Nous pouvons ainsi comparer l'efficacité du protocole optimisé avec celle du protocole standard, et juger si le protocole optimisé peut être appliqué à des patients.

3- Résultats

Pour chacun des trois patients que nous avons présentés précédemment, nous avons testé différents nombres de cycles à administrer. Nous avons optimisé le temps entre chaque cycle, et la quantité optimale de médicament à donner au patient.

a) Patient 35

Le patient 35 a reçu 10 cycles de TMZ, donnés tous les 28 jours (5 jours d'administration et 23 jours de pause), à la dose standard de 200 mg/m²/j. Nous avons optimisé le protocole d'administration pour 10, 15 et 20 cycles. Nous trouvons les protocoles optimisés suivants :

- protocole 1, avec 10 cycles : 1 cycle tous les 150 jours (5 jours de traitement et 145 jours de pause), ce qui représente 1 cycle tous les 5 mois, à une dose de 200 mg/m²/j,

- protocole 2, avec 15 cycles : 1 cycle tous les 130 jours (5 jours de traitement et 125 jours de pause), ce qui représente 1 cycle tous les 4 mois et 10 jours, à une dose de $200 \text{ mg/m}^2/\text{j}$,
- protocole 3, avec 20 cycles : 1 cycle tous les 115 jours (5 jours de traitement et 110 jours de pause), ce qui représente 1 cycle tous les 3 mois et 25 jours, à une dose de $200 \text{ mg/m}^2/\text{j}$.

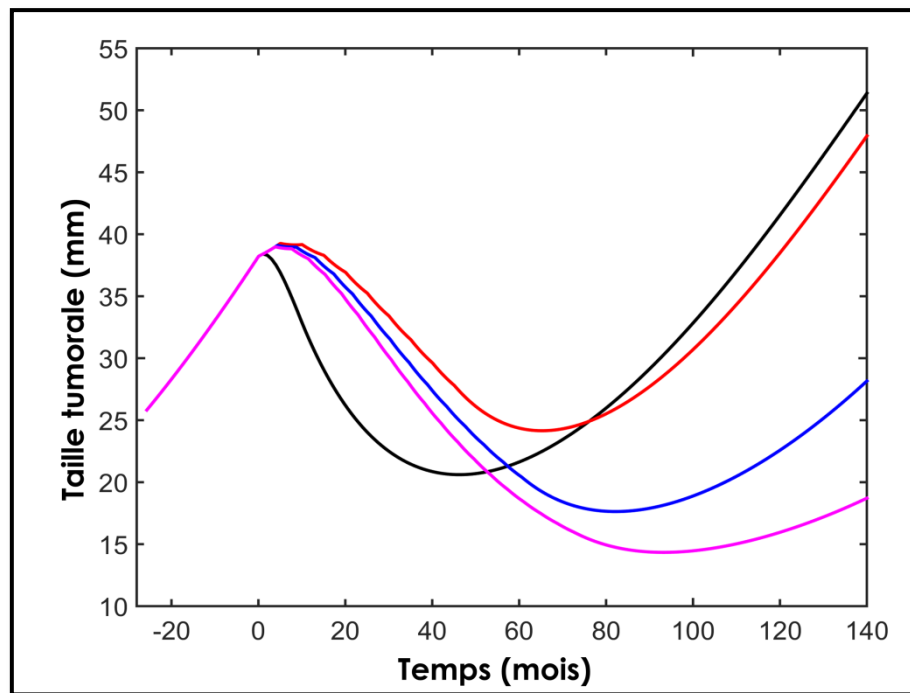


Figure 19 : Evolution de la taille tumorale du patient 35 sous différents protocoles d'administration du TMZ. La courbe noire correspond au protocole standard, les courbes rouge, bleue et rose correspondent respectivement aux protocoles 1, 2 et 3.

Les simulations sans bruit aléatoire sont représentées sur la figure 19. La courbe noire correspond au protocole standard, la courbe rouge correspond au protocole 1, la courbe bleue correspond au protocole 2 et la courbe rose au protocole 3. Nous trouvons qu'avec le protocole 1 nous sommes capables de prolonger la durée de réponse de la tumeur, mais pas de minimiser sa taille. Pour ce patient, la meilleure réponse est obtenue avec le protocole 3, lorsque le patient reçoit 20 cycles au lieu de 10.

Ce protocole a ensuite été évalué à l'aide de l'approche stochastique que nous avons décrite précédemment. Nous avons construit un intervalle de confiance à partir des simulations pour l'évolution de la taille tumorale et également pour celle des cellules résistantes. En effet, nous

souhaitons ralentir l'apparition de cellules résistantes pendant la durée du traitement, afin que ce dernier soit efficace le plus longtemps possible. Nous représentons également les distributions empiriques pour le temps de recroissance de la tumeur et pour la taille tumorale minimale (figure 20).

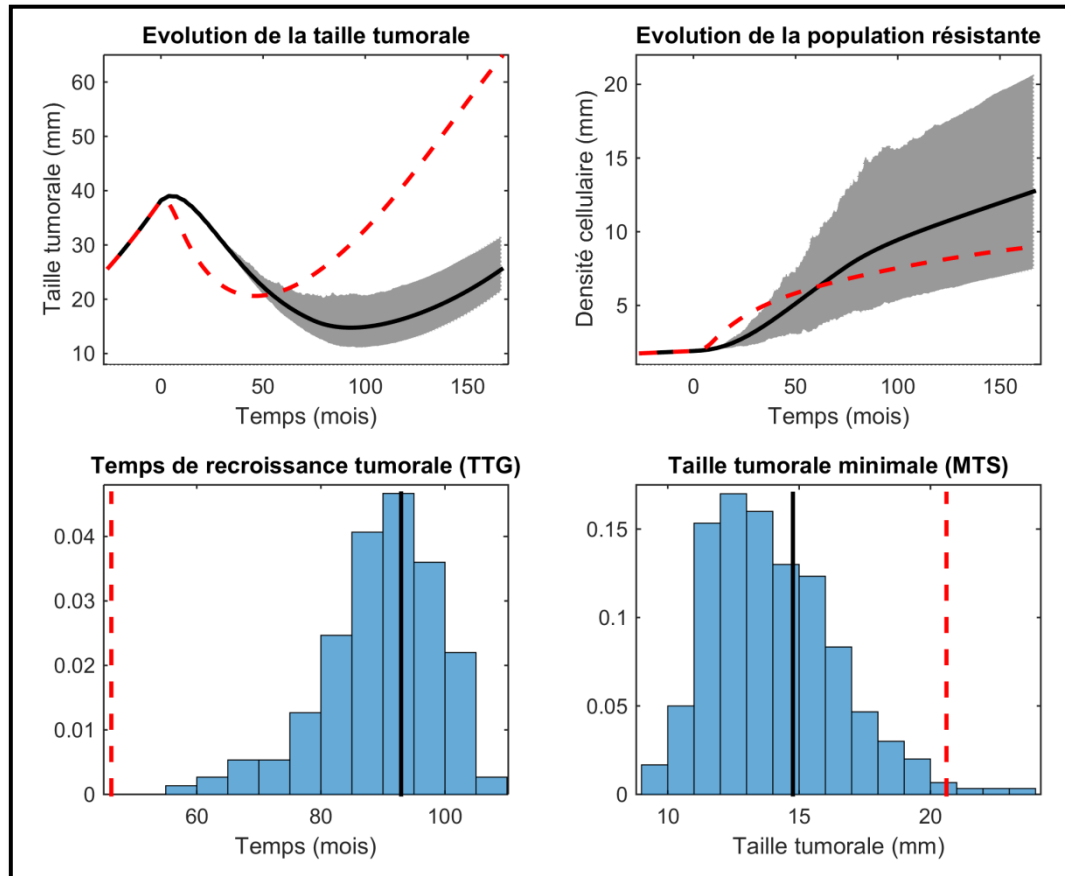


Figure 20 : Evaluation du protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique pour le patient 35. Les courbes rouges en pointillés représentent les résultats obtenus avec le protocole standard, tandis que les courbes noires correspondent aux résultats obtenus avec le protocole optimisé 3. Les aires grises représentent les intervalles de confiance à 90% pour le protocole optimisé, construits à partir des simulations stochastiques. Les histogrammes représentent les distributions empiriques pour le temps de recroissance et pour la taille tumorale minimale, construites à partir des simulations stochastiques.

Sur le graphique en haut à gauche, nous observons l'évolution de la taille tumorale sous le protocole standard (en rouge), ainsi que sous le protocole optimisé (en noir). L'intervalle de confiance est construit à l'aide des simulations stochastiques, et montre que dans tous les cas, le protocole optimisé permet d'obtenir une réponse tumorale plus longue et d'amplitude plus prononcée. Nous nous intéressons également à l'évolution des cellules résistantes car nous ne souhaitons pas favoriser leur apparition avec le nouveau protocole. Nous remarquons, à l'aide du graphique en haut à droite, que les cellules résistantes émergent moins rapidement avec le

protocole optimisé. A la fin de la simulation, la population résistante est plus dense car le traitement a été prolongé, mais la production de cellules résistantes a été limitée avec ce nouveau protocole. A l'aide des histogrammes, nous pouvons voir que le nouveau protocole permet de prolonger significativement la durée de la réponse tumorale, pouvant même la doubler. De la même manière, le protocole optimisé permet de diminuer significativement la taille de la tumeur, dans la grande majorité des simulations.

b) Patient 49

Nous procédons de la même façon pour le patient suivant, qui a reçu 12 cycles suivant le protocole standard. Lorsque nous avons analysé les résultats du modèle pour ce patient, nous avons remarqué que les cellules endommagées avaient une grande capacité à revenir en prolifération et à devenir résistantes au traitement. Nous allons donc tenter de limiter l'apparition de ces cellules. A la suite de l'optimisation, nous obtenons les protocoles suivants :

- protocole 1, avec 12 cycles : 1 cycle tous les 100 jours, soit tous les 3 mois et 10 jours, à une dose de 200 mg/m²/j,
- protocole 2, avec 17 cycles : 1 cycle tous les 65 jours, soit tous les 2 mois et 5 jours, à une dose de 200 mg/m²/j,
- protocole 3, avec 22 cycles : 1 cycle tous les 45 jours, soit tous les 1 mois et 15 jours, à une dose de 200 mg/m²/j.

Comme pour le patient précédent, la dose optimale est en fait la dose standard de 200 mg/m²/j. Les résultats sont représentés sur la figure 21, et nous observons qu'il nous est plus facile de prolonger la durée de la réponse tumorale que de diminuer la taille de la tumeur. La meilleure réponse est obtenue dans ce cas lorsque le patient reçoit le TMZ selon le protocole 3.

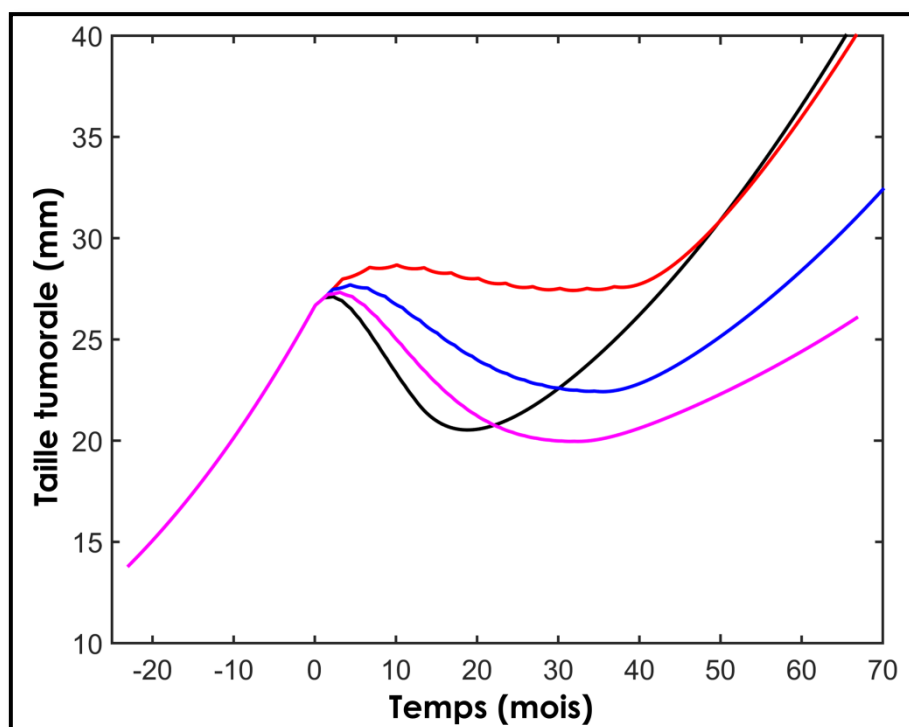


Figure 21 : Evolution de la taille tumorale du patient 49 sous différents protocoles d'administration du TMZ. La courbe noire correspond au protocole standard. Les courbes rouge, bleue et rose correspondent respectivement aux protocoles 1, 2 et 3.

Comme précédemment, nous évaluons ce nouveau protocole à l'aide de l'approche stochastique, nous permettant de déterminer les risques de la modification des intervalles entre les cycles (figure 22). Nous voyons que les cellules résistantes apparaissent moins rapidement qu'avec le protocole standard, du fait de l'espacement plus grand entre les cycles de TMZ. Bien que la taille de la tumeur ne soit pas significativement plus petite, elle est diminuée dans la plupart des cas, comme nous l'indique la distribution empirique de la taille minimale atteinte. De plus, nous parvenons à prolonger la durée de décroissance de plusieurs mois. Même si ce nouveau protocole ne permet pas d'améliorer la réponse tumorale autant que pour le patient précédent, nous pouvons voir qu'il est quand même possible de déterminer au nouvel espacement entre les cycles qui permet de prolonger la durée de décroissance de la tumeur.

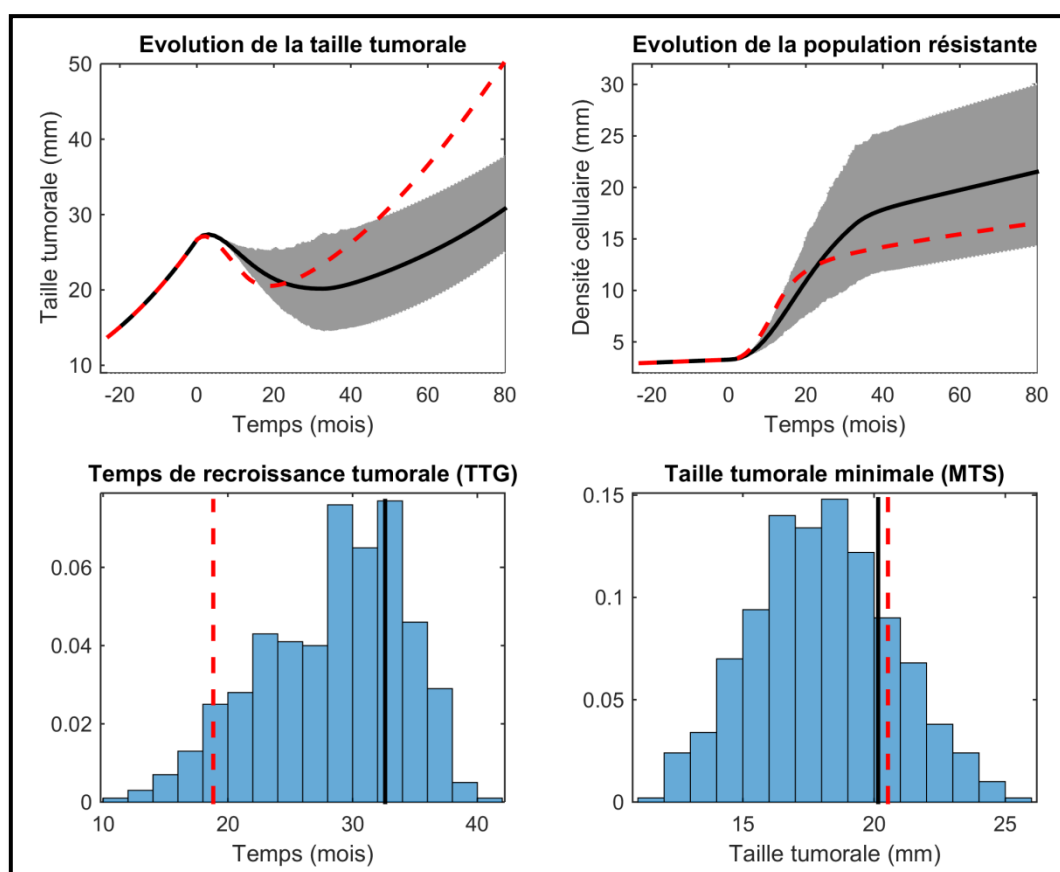


Figure 22 : Evaluation du protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique pour le patient 49. Les courbes rouges en pointillés représentent les résultats obtenus avec le protocole standard, tandis que les courbes noires correspondent aux résultats obtenus avec le protocole optimisé 3. Les aires grises représentent les intervalles de confiance à 90% pour le protocole optimisé, construits à partir des simulations stochastiques. Les histogrammes représentent les distributions empiriques pour le temps de recroissance et pour la taille tumorale minimale, construites à partir des simulations stochastiques.

c) Patient 44

Nous essayons enfin d'optimiser le protocole d'administration du TMZ pour le patient 44, pour lequel on observe une recroissance de la tumeur pendant le traitement. Cette émergence de résistance est due à la fois à un taux de prolifération élevé des cellules résistantes, mais également à une forte capacité des cellules endommagées à retourner en prolifération. Ce patient a reçu 20 cycles de TMZ, mais comme sa tumeur progresse pendant le traitement, nous tentons d'optimiser le protocole d'administration avec moins de cycles. Nous obtenons finalement les protocoles suivants :

- protocole 1, avec 20 cycles : 1 cycle tous les 72 jours, soit tous les 2 mois et 12 jours, à une dose de $120 \text{ mg/m}^2/\text{j}$,

- protocole 2, avec 10 cycles : 1 cycle tous les 135 jours, soit tous les 4 mois et 15 jours, à une dose de 200 mg/m²/j,
- protocole 3, avec 15 cycles : 1 cycle tous les 55 jours, soit tous les 1 mois et 25 jours, à une dose de 90 mg/m²/j.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 23, les protocoles optimisés permettent de prolonger la durée de réponse tumorale de quelques mois, mais pas de diminuer la taille de la tumeur. Avec les trois protocoles différents, nous obtenons en fait le même résultat. Ainsi, pour les patients résistant au TMZ, il semble difficile de trouver un protocole d'administration améliorant significativement l'efficacité du traitement. Nous remarquons cependant qu'il n'est pas nécessaire d'administrer la dose standard de 200 mg/m²/j aux patients résistants. Pour le patient 44 par exemple, 90 mg/m²/j suffisent pour obtenir le même résultat.

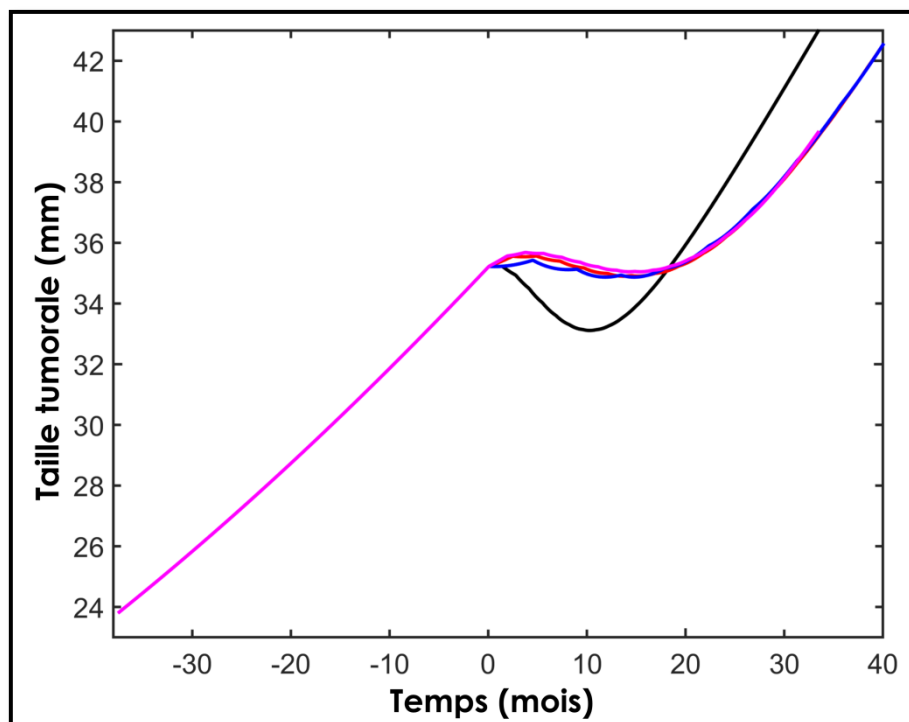


Figure 23 : Evolution de la taille tumorale du patient 44 sous différents protocoles d'administration du TMZ. La courbe noire correspond au protocole standard. Les courbes rouge, bleue et rose correspondent respectivement aux protocoles 1, 2 et 3.

Nous évaluons le protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique (figure 24). Nous savons déjà que nous ne réduisons pas la taille tumorale, mais ce nouveau protocole permet de limiter considérablement la production de cellules résistantes, même dans les cas les moins favorables. Cependant, la progression de la tumeur n'est repoussée que de quelques mois, et

elle se produit à nouveau pendant le traitement. Même si ce nouveau protocole n'améliore pas considérablement l'amplitude et la durée de la réponse tumorale, il permet de limiter l'apparition de cellules résistantes, et ainsi de ralentir la croissance tumorale après le traitement.

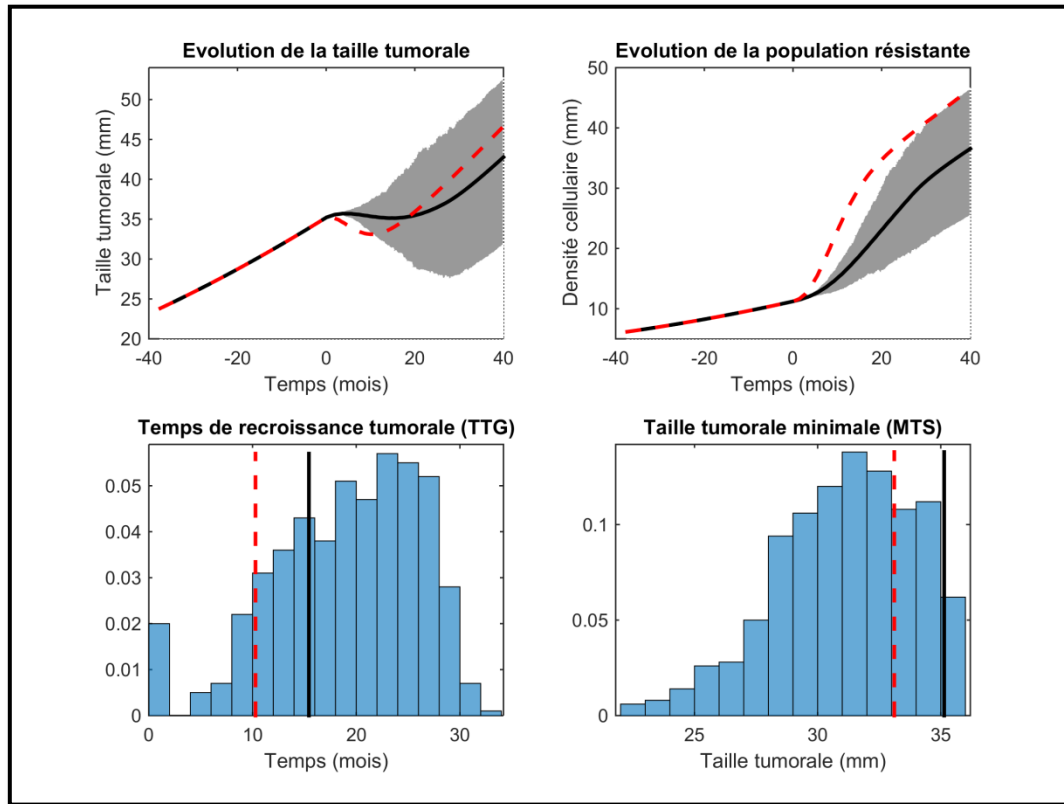


Figure 24 : Evaluation du protocole 3 à l'aide de l'approche stochastique pour le patient 44. Les courbes rouges en pointillés représentent les résultats obtenus avec le protocole standard, tandis que les courbes noires correspondent aux résultats obtenus avec le protocole optimisé 3. Les aires grises représentent les intervalles de confiance à 90% pour le protocole optimisé, construits à partir des simulations stochastiques. Les histogrammes représentent les distributions empiriques pour le temps de recroissance et pour la taille tumorale minimale, construites à partir des simulations stochastiques.

4- Conclusion et perspectives

Dans ce projet, nous avons construit un modèle à partir des données de tailles tumorales de 77 patients souffrant de gliomes de bas-grade, et traités par témozolomide. Ce traitement étant mutagène, les patients développent de la résistance, ce qui conduit à la progression de la tumeur, parfois même pendant le traitement. Pour décrire les différents profils de réponse observés dans la population, nous proposons un modèle PK-PD, décrivant à la fois la cinétique du médicament dans l'organisme, et son action sur la tumeur. N'ayant pas de

données PK à notre disposition, nous avons repris un modèle PK déjà publié dans la littérature (Ostermann et al. 2004). Pour la partie de modélisation de la maladie, nous différencions trois sous-populations de cellules. Seules les cellules sensibles sont touchées par le témozolomide. Si elles parviennent à retourner ensuite en prolifération, cela signifie qu'elles sont résistantes au traitement. Ce modèle nous permet de décrire les différentes dynamiques de réponse tumorale, et d'expliquer les mécanismes d'apparition de la résistance. Nous avons ensuite optimisé l'intervalle de temps entre chaque cycle de TMZ, ainsi que la dose à administrer pour différents patients, afin de prolonger la durée de décroissance tumorale et d'augmenter son amplitude. Nous remarquons que les protocoles optimisés dépendent du patient considéré. En effet, pour les patients répondant de manière prolongée au traitement, nous sommes capables de proposer un protocole d'administration du TMZ qui prolonge la durée de décroissance tumorale et minimise la taille de la tumeur, tout en limitant l'apparition de cellules résistantes. Ces résultats sont plus difficiles à obtenir pour les patients dont les cellules endommagées ont une forte capacité à retourner en prolifération et à devenir résistantes. En effet, dans ces cas-là, nous parvenons à prolonger la durée de décroissance tumorale, et à limiter l'apparition de cellules résistantes, mais la tumeur n'atteint pas une taille plus petite que celle atteinte avec le protocole standard. *A posteriori* nous concluons donc qu'il est possible de modifier le protocole d'administration pour un certain groupe de patients, tandis que pour les patients les plus favorables à développer de la résistance au TMZ, il pourrait être plus pertinent d'envisager d'autres options thérapeutiques rapidement. L'approche stochastique utilisée pour évaluer les protocoles optimisés permet d'ajouter de l'aléatoire sur le processus de résistance et d'obtenir ainsi la dynamique tumorale à la fois dans les cas les plus favorables, mais aussi les moins favorables. Nous pouvons alors vérifier que le protocole proposé est pertinent d'un point de vue clinique.

Pour ce travail, nous avons utilisé un critère d'optimisation composé des deux métriques d'intérêt : le temps de recroissance et la taille minimale de la tumeur. Il serait intéressant de tester d'autres critères, comme par exemple l'évolution des cellules résistantes. Il faudrait idéalement procéder à une optimisation à objectifs multiples, plutôt que de considérer une somme de critères. Cette optimisation pourrait faire l'objet d'un futur travail.

Par ailleurs, nous souhaiterions introduire les informations génétiques dans le modèle, afin de différencier différents groupes de patients et de réponse. En effet, l'ajout de covariables dans le modèle peut s'avérer très utile pour optimiser le protocole d'administration du TMZ au niveau de la population, et non plus à un niveau individuel. Cela permettrait de comprendre

comment les modifications génétiques influent sur la réponse tumorale et sur l'émergence de résistance, et ainsi d'optimiser le traitement par TMZ en fonction de ces altérations génétiques. Cependant, nous n'avons pas obtenu de covariable significative lors de la construction de notre modèle. Il pourrait également être intéressant de relier ce modèle à un modèle de survie, afin de voir si certains paramètres ou résultats du modèle peuvent être prédicteurs de la durée de survie des patients. Cela permettrait alors d'évaluer les protocoles optimisés non plus seulement sur la réponse tumorale, mais sur des critères cliniques à plus long terme. L'analyse de survie pourrait être réalisée avec une base de données plus importante.

CHAPITRE 5

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

I- DISCUSSION GENERALE

Dans les travaux de recherche présentés dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des outils mathématiques pour améliorer les traitements chimiothérapiques des gliomes de bas-grade. Plusieurs problématiques ont été soulevées, comme la difficulté de mettre en place un essai clinique pour tester des modifications dans le protocole thérapeutique du PCV, du fait de la rareté et de la lente évolution des gliomes de bas-grade ; ou encore l'émergence de résistance suite au traitement par témozolomide, provoquant la progression tumorale sous thérapie. Nous nous sommes alors demandé comment la modélisation mathématique pourrait aider à proposer des améliorations dans les protocoles d'administration des traitements, à la fois au niveau de la population et au niveau individuel.

Afin de répondre à cette question, nous avons analysé deux bases de données différentes, correspondant à deux traitements chimiothérapiques différents : le PCV et le témozolomide (TMZ). Les données de tailles tumorales ont été analysées dans un contexte de population, avec des modèles à effets mixtes. L'approche de population permet d'étudier tous les patients ensemble, notamment ceux pour lesquels peu de données sont disponibles. Ainsi, les patients ne sont pas sélectionnés selon leur profil. Par ailleurs, l'analyse avec un modèle à effets mixtes permet de déterminer une dynamique typique de population, et de quantifier la variabilité observée entre les différents individus. De plus, une part de cette variabilité peut être expliquée à l'aide de facteurs démographiques, ou génétiques par exemple. Afin de pouvoir utiliser les outils développés pour travailler dans un contexte de population, nous avons construit des modèles à base d'équations différentielles ordinaires, qui ne prennent pas en compte la dimension spatiale de l'évolution des tumeurs. Malgré la capacité des gliomes de bas-grade à diffuser dans le tissu cérébral sain, cette approche est suffisante pour décrire correctement les données de tailles tumorales, exprimées comme des diamètres tumoraux.

Dans un premier temps, nous avons repris le modèle et les résultats obtenus par notre équipe dans le cas des gliomes de bas-grade traités par PCV (Ribba et al. 2012). Les patients traités par cette chimiothérapie exhibent un profil de réponse prolongée, nous laissant penser que la stratégie thérapeutique pourrait être adaptée afin de prolonger encore plus la durée de réponse. A l'aide de simulations, nous avons montré qu'il serait possible d'espacer les cycles de traitement de six mois, au lieu de six semaines. La durée de décroissance tumorale serait alors prolongée d'une année en médiane. Le modèle proposé nous a également permis de simuler

une combinaison entre la radiothérapie et la chimiothérapie. Le même travail de simulation a pu être effectué, et nous avons montré qu'espacer les cycles de chimiothérapie a un impact moindre sur la durée de réponse des patients. A l'aide de ce travail, nous proposons aux cliniciens un cadre de travail permettant de simuler différents protocoles thérapeutiques au niveau de la population, et de choisir le plus pertinent afin de prolonger la durée de réponse tumorale. Une modification pourrait alors être testée en essai clinique, en sachant quels résultats peuvent être escomptés.

Dans un second temps, nous avons utilisé les outils mathématiques pour construire un modèle décrivant les profils de réponse des patients traités par témozolomide. Nous avons également intégré des informations génétiques qui permettent d'expliquer une partie de la variabilité observée au sein de la population. Nous avons ensuite montré que ce modèle est capable de prédire la durée et l'amplitude de la réponse tumorale sur la seule base des mesures de tailles tumorales collectées avant et durant les trois premiers mois de traitement, et avec la connaissance des altérations génétiques. Nous avons suggéré que ces prédictions pourraient alors être utilisées pour adapter la durée du traitement pour chaque patient. En effet, certains patients peuvent bénéficier d'un traitement plus long, tandis que d'autres résistent rapidement à la chimiothérapie. Ce travail a un impact clinique important car il permet de proposer de nouvelles méthodes pour modifier le protocole thérapeutique au niveau individuel. Nous pensons que cette approche pourrait être utilisée dans le cas d'autres cancers.

Nous nous sommes finalement intéressés à l'émergence de résistance suite au traitement par témozolomide. Pour décrire ce phénomène, nous nous sommes inspirés des modèles spécifiques à l'apparition de la résistance, et avons proposé un nouveau modèle séparant les cellules tumorales en cellules sensibles, endommagées et résistantes. L'analyse a également été menée dans un contexte de population, et les résultats ont montré que nous sommes capables de décrire l'évolution de la tumeur à l'aide de ce modèle. Par ailleurs, nous avons sélectionné certaines hypothèses lors de la construction du modèle, qui nous permettent de supposer que la résistance au TMZ est à la fois innée et acquise du fait de l'exposition de la tumeur au traitement. De la même manière que pour les deux travaux précédents, nous nous sommes alors demandé quel pouvait être l'impact clinique de ce modèle. Nous avons montré qu'il est possible, pour certains patients, d'optimiser le protocole d'administration du TMZ, afin de prolonger la durée de décroissance de la tumeur, et de minimiser la taille du gliome. Pour d'autres patients, ceux dont la tumeur montre une plus grande propension à la résistance, il est seulement possible de limiter l'apparition de cellules résistantes au cours du traitement.

Cela nous laisse penser que nous pourrions proposer aux cliniciens une méthode permettant d'optimiser les protocoles thérapeutiques pour chaque patient.

Chacun de ces trois projets propose une application clinique, visant à améliorer les protocoles thérapeutiques au niveau de la population ou à un niveau individuel. Cependant, ces résultats nécessitent d'être validés sur des patients externes, n'ayant pas été inclus lors de la construction des modèles. Il serait également intéressant d'étoffer nos bases de données avec plus de patients dont les informations génétiques sont connues. Cela permettrait d'introduire des covariables dans les modèles, et de différencier les patients et les réponses tumorales selon leur profil génétique.

II- PERSPECTIVES

De futurs projets pourraient donc être proposés à la suite des résultats que nous avons obtenus.

Protocole d'administration du TMZ adaptatif

A la suite du dernier projet, montrant la possibilité d'optimiser le protocole d'administration du TMZ de façon individuelle, nous pouvons penser à établir un processus d'optimisation du traitement tout au long du suivi du patient, comme proposé par Prague et collègues dans le cadre de patients atteints du VIH (Prague et al. 2012). Ainsi, le traitement standard serait administré pendant une première période, les trois premiers mois par exemple, et à partir des observations de taille tumorale, les paramètres individuels du modèle peuvent être estimés en utilisant l'approche bayésienne expliquée dans le Chapitre 3. A l'aide de ces paramètres individuels, le protocole d'administration du TMZ peut être optimisé, et évalué à l'aide de l'approche stochastique, afin de vérifier s'il est suffisamment efficace. S'il s'avère que le protocole optimisé ne permet pas d'améliorer la réponse tumorale, cela pourra signifier que le patient a de grands risques de développer de la résistance, et ainsi l'arrêt du TMZ pourrait être le choix à faire. Ce processus pourrait ensuite être renouvelé à mesure que de nouvelles données de tailles tumorales sont obtenues.

Pour pouvoir proposer cette méthode, il nous faut tout d'abord vérifier que ce nouveau modèle est capable de prédire la dynamique tumorale à partir d'observations de tumeur précoce, ou tout au moins prédire la durée et l'amplitude de la réponse. Nous pourrions ensuite tester ce processus sur des patients dont les données n'ont pas été utilisées pour la construction du modèle, afin de vérifier sa pertinence.

Optimisation de l'administration du TMZ au niveau de la population

Comme nous l'avons suggéré, il serait intéressant de parvenir à introduire les informations génétiques comme covariables dans le modèle de résistance. Cela permettrait de comprendre de quelle manière ces altérations génétiques impactent la chimio-sensibilité des tumeurs. De plus l'ajout de covariables rend possible l'identification de sous-populations de patients dont le profil de réponse est similaire. Ainsi, plutôt que d'optimiser le protocole thérapeutique de

manière individuelle, nous pourrions l'optimiser sur un sous-groupe de patients, afin de prolonger la durée de réponse médiane, et de réduire la taille médiane des tumeurs. Si ce modèle peut être relié à un modèle de survie, nous pourrions alors optimiser le protocole thérapeutique afin de prolonger la durée de survie médiane des patients. Un tel projet nécessite cependant une plus large base de données.

Cette approche pourrait alors être utilisée lors des essais cliniques, afin de déterminer le protocole optimal pour un traitement. Nous pourrions penser à traiter un premier groupe de patients avec le protocole standard, puis à analyser les tailles tumorales de ces patients à travers un modèle décrivant l'émergence de résistance. A l'aide de covariables, différents profils de réponse pourraient être identifiés, et ainsi le protocole d'administration pourrait être optimisé pour chacun de ces sous-groupes de patients. Les protocoles optimisés seraient ensuite évalués à l'aide de l'approche stochastique, afin de vérifier qu'ils sont plus efficaces et pertinents que le protocole standard. Ils pourraient enfin être administrés à un second groupe de patients.

Développement d'applications ou de logiciels

La possibilité de simuler différents protocoles thérapeutiques pour le PCV, et d'étudier l'impact sur la durée de réponse au sein de la population pourrait faire l'objet d'une application à développer, utilisable pour les cliniciens afin de déterminer un protocole optimal à tester en essai clinique.

Les résultats de prédiction pourraient également être utilisés au sein d'un logiciel, dont les oncologues pourraient se servir quotidiennement pour adapter la durée de traitement pour chaque patient. Il serait également intéressant de proposer une application permettant de mettre à jour les prédictions à mesure que de nouvelles tailles tumorales sont mesurées. L'adaptation du protocole thérapeutique n'en serait ainsi que plus précise. Il serait enfin pertinent de coupler les résultats de prédiction avec le modèle de résistance, et l'optimisation. Nous pourrions ainsi proposer un logiciel permettant d'adapter non plus seulement la durée du traitement, mais également l'intervalle de temps entre chaque cycle, et la dose à administrer. Cela permettrait d'obtenir un outil complet pour personnaliser la prise en charge de chaque patient. Ces approches pourraient également être transposées à d'autres types de cancers et de traitements chimiothérapeutiques.

Développement de modèles en trois dimensions

Les modèles que nous proposons dans ces travaux ne prennent pas en compte la capacité des gliomes de bas-grade à se diffuser dans le tissu cérébral sain. Or, ce phénomène contribue à l'expansion de la tumeur, au même titre que la prolifération des cellules, que nous décrivons dans nos modèles. De plus, l'information de la taille et de la forme du gliome de bas-grade peut être pertinente pour les cliniciens, afin de décider si une chirurgie est envisageable. Ainsi, développer des modèles de croissance tumorale en trois dimensions pour les gliomes de bas-grade est approprié pour aider à l'amélioration de la prise en charge des patients. Il serait donc intéressant de développer les outils mathématiques nécessaires à l'analyse de données tumorales dans un contexte de population, et pour des modèles décrits à l'aide d'équations aux dérivées partielles. Les outils actuellement développés demandent trop de temps de calcul pour estimer les paramètres de modèles à base d'EDP. Des méthodes sont proposées pour réduire ces temps de calcul et permettre l'utilisation de modèles complexes dans une approche de population (Barbillon et al. 2015).

Les modèles que nous avons présentés pourraient être la base de ces nouveaux modèles, auxquels un terme de migration cellulaire serait rajouté. Nous pourrions alors tester la capacité des modèles à prédire la durée et l'amplitude de la réponse tumorale, mais également les endroits où la tumeur se rétracte le plus, et quelles zones du cerveau sont alors dégagées. De la même façon, pour l'optimisation des protocoles, le critère pourrait contenir une indication sur la forme du gliome de bas-grade. Ces renseignements pourraient s'avérer très utiles afin de déterminer quel traitement est le plus adapté, et combien de temps il doit durer avant de changer de stratégie thérapeutique.

III- CONCLUSION

En oncologie, il est nécessaire de toujours rechercher à améliorer les thérapies des patients, afin de prolonger la durée de réponse de la tumeur, la durée de vie du patient, et ses conditions de vie.

Dans ces travaux de thèse, nous avons montré que les mathématiques sont un outil pertinent pour aider les cliniciens à améliorer la prise en charge de patients souffrant de gliomes de bas-grade. Les différents modèles décrivant l'évolution de la tumeur permettent non seulement de comprendre les mécanismes de la maladie, et des traitements chimiothérapiques, mais ils peuvent également être utilisés afin d'améliorer les protocoles d'administration pour prolonger la réponse tumorale des patients. Ces résultats pourraient être facilement utilisables par les cliniciens au travers d'applications ou de logiciels, ne nécessitant pas de connaissance sur la modélisation.

Les approches que nous proposons ici pourraient également être transposées à d'autres types de cancers, afin d'en améliorer les protocoles thérapeutiques. Nous croyons que de tels travaux sont une première étape vers la personnalisation des traitements chimiothérapiques en oncologie.

REFERENCES

- Alberta Health Services, 2012. *Low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas*, Available at: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cns003-low-grade-gliomas.pdf>.
- Badoual, M. et al., 2014. Oedema-based model for diffuse low-grade gliomas: application to clinical cases under radiotherapy. *Cell Proliferation*, 47(4), pp.369–380.
- Barbillon, P., Barthélémy, C. & Samson, A., 2015. *Parametric estimation of complex mixed models based on meta-model approach*, Available at: <hal-01162351>.
- Baron, M. et al., 2008. Gliomes de grade II. *Neurologie*, pp.1–17.
- Baumert, B.G. et al., 2013. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecular characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *Journal of Clinical Oncology*, 31.
- Bender, B.C., Schindler, E. & Friberg, L.E., 2013. Population pharmacokinetic pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response. *British journal of clinical pharmacology*, pp.1–42.
- Van den Bent, M.J., 2003. Can chemotherapy replace radiotherapy in low-grade gliomas? Time for randomized studies. *Seminars in Oncology*, 30(6 Suppl 19), pp.39–44.
- Van den Bent, M.J. et al., 2005. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*, 366, pp.985–990.
- Van den Bent, M.J. et al., 2003. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *Journal of Clinical Oncology*, 21(13), pp.2525–8.
- Van den Bent, M.J. et al., 2011. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): Assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The Lancet Oncology*, 12, pp.583–593.
- Van den Bent, M.J. et al., 1998. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology group. *Neurology*, 51(4), pp.1140–1145.
- Birkhead, B. et al., 1987. A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer Clinical Oncology*, 23(9), pp.1421–1427.
- Blonski, M. et al., 2012. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: A study of cognitive status and quality of life. *Journal of Neuro-Oncology*, 106, pp.353–366.

- Blonski, M. et al., 2013. Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of World Health Organization grade II gliomas: A case series of 17 patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 113, pp.267–275.
- Brada, M. et al., 2003. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Annals of Oncology*, 14, pp.1715–1721.
- Bruno, R., Mercier, F. & Claret, L., 2014. Evaluation of Tumor Size Response Metrics to Predict Survival in Oncology Clinical Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 95(4), pp.386–93.
- Buckner, J.C. et al., 2003. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: Efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *Journal of Clinical Oncology*, 21(2), pp.251–255.
- Buckner, J.C. et al., 2014. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *Journal of Clinical Oncology*, 32(5s).
- Cairncross, J.G. & Laperriere, N.J., 1989. Low-Grade Glioma. To Treat or Not to Treat? *Archives of Neurology*, 46(11), pp.1238–1239.
- Catenoix, H. et al., 2006. Long-term outcome in patients with symptomatic low-grade oligodendrogliomas treated by cytotoxic agents. *Revue Neurologique*, 162(11), pp.1069–1075.
- Chmielecki, J. et al., 2011. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Science Translational Medicine*, 3(90), p.90ra49.
- Claret, L. et al., 2013. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31, pp.2110–2114.
- Claret, L. et al., 2009. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *Journal of Clinical Oncology*, 27(25), pp.4103–8.
- Coldman, A.J. & Goldie, J.H., 1986. A stochastic model for the origin and treatment of tumors containing drug-resistant cells. *Bulletin of mathematical biology*, 48(3-4), pp.279–292.
- Coutin, L., Decreusefond, L. & Dhersin, J.S., 2010. A Markov model for the spread of viruses in an open population. *Journal of Applied Probability*, 47(4), pp.976–996.
- Dayneka, N.L., Garg, V. & Jusko, W.J., 1993. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 21(4), pp.457–477.
- Von Deimling, A. et al., 1992. p53 mutations are associated with 17p allelic loss in grade II and grade III astrocytoma. *Cancer Research*, 52(22), pp.2987–2990.
- Delyon, B., Lavielle, M. & Moulines, E., 1999. Convergence of a Stochastic Approximation Version of the EM Algorithm. *The Annals of Statistics*, 27(1), pp.94–128.
- Dempster, A.P., Laird, N.M. & Rubin, D.B., 1977. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 39(1), pp.1–38.

- Donnet, S. & Samson, A., 2008. Parametric inference for mixed models defined by stochastic differential equations. *ESAIM: Probability and Statistics*, 12, pp.196–218.
- Douw, L. et al., 2009. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *The Lancet Neurology*, 8(September), pp.810–818.
- Duffau, H., Taillandier, L. & Capelle, L., 2006. Radical surgery after chemotherapy: A new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 80, pp.171–176.
- Eisenhauer, E. et al., 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), pp.228–247.
- Faivre, C. et al., 2013. A mathematical model for the administration of temozolomide: Comparative analysis of conventional and metronomic chemotherapy regimens. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 71(4), pp.1013–1019.
- Foo, J. et al., 2012. Effects of Pharmacokinetic Processes and Varied Dosing Schedules on the Dynamics of Acquired Resistance to Erlotinib in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(10), pp.1583–93.
- Foo, J. & Michor, F., 2010. Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules. *Journal of Theoretical Biology*, 263(2), pp.179–188.
- Foo, J. & Michor, F., 2009. Evolution of resistance to targeted anti-cancer therapies during continuous and pulsed administration strategies. *PLoS computational biology*, 5(11), p.e1000557.
- Food and Drug Administration, 2004. *Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products-Innovation or Stagnation*,
- Frances, N. et al., 2011. Tumor growth modeling from clinical trials reveals synergistic anticancer effect of the capecitabine and docetaxel combination in metastatic breast cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 68(6), pp.1413–9.
- Friberg, L.E., Sandström, M. & Karlsson, M.O., 2010. Scaling the time-course of myelosuppression from rats to patients with a semi-physiological model. *Investigational New Drugs*, 28, pp.744–753.
- Gerin, C. et al., 2012. Improving the time-machine: estimating date of birth of grade II gliomas. *Cell proliferation*, 45(1), pp.76–90.
- Gilbert, M.R. & Lang, F.F., 2007. Management of patients with low-grade gliomas. *Neurologic clinics*, 25(4), pp.1073–88.
- Gillespie, D.T., 1977. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *Journal of Physical Chemistry*, 81(25), pp.2340–2361.
- Gillet, E. et al., 2014. TP53 and p53 statuses and their clinical impact in diffuse low grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, pp.131–139.
- Grenier, E., Louvet, V. & Vigneaux, P., 2014. Parameter estimation in non-linear mixed effects models with SAEM algorithm: extension from ODE to PDE. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 48, pp.1303–1329. Available at: <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00936373/>.

- Grier, J.T. & Batchelor, T., 2006. Low-Grade Gliomas in Adults. *The Oncologist*, 11, pp.681–693.
- Hansen, N., 2006. The CMA Evolution Strategy: A Comparing Review. In *Towards a new evolutionary computation. Advances on estimation of distribution algorithms*. pp. 75–102.
- Harpold, H.L.P., Alvord, E.C. & Swanson, K.R., 2007. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(1), pp.1–9.
- Hermisson, M. et al., 2006. O6-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells. *Journal of Neurochemistry*, 96(3), pp.766–776.
- Higham, D.J., 2001. An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations. *SIAM Review*, 43(3), pp.525–546.
- Hoang-Xuan, K. et al., 2004. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(15), pp.3133–8.
- Houillier, C. et al., 2004. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Journal of clinical oncology*, 22(15), pp.3133–3138.
- Ichimura, K. et al., 2009. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-oncology*, 11, pp.341–347.
- Jacqmin, P. et al., 2007. Modelling response time profiles in the absence of drug concentrations: definition and performance evaluation of the K-PD model. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 34(1), pp.57–85.
- Johnson, B.E. et al., 2014. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science*, 343, pp.189–193.
- Kaina, B., 2003. DNA damage-triggered apoptosis: critical role of DNA repair, double-strand breaks, cell proliferation and signaling. *Biochemical pharmacology*, 66(8), pp.1547–1554.
- Kaloshi, G. et al., 2007. Temozolomide for low-grade gliomas: Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*, 68, pp.1831–1836.
- Karlsson, M.O. & Savic, R.M., 2007. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther*, 82(1), pp.17–20.
- Kesari, S. et al., 2009. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade Gliomas in Adults. *Clinical Cancer Research*, 15(1), pp.330–337.
- Kim, Y.-H. et al., 2010. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *The American journal of pathology*, 177(6), pp.2708–2714.
- Kitange, G.J. et al., 2009. Induction of MGMT expression is associated with temozolomide resistance in glioblastoma xenografts. *Neuro-oncology*, 11(3), pp.281–291.

- Komarova, N., 2006. Stochastic modeling of drug resistance in cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 239(3), pp.351–366.
- Komarova, N.L. & Wodarz, D., 2007. Stochastic modeling of cellular colonies with quiescence: An application to drug resistance in cancer. *Theoretical Population Biology*, 72(4), pp.523–538.
- Konukoglu, E. et al., 2010. Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 29(1), pp.77–95.
- Kuhn, E. & Lavielle, M., 2005. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics and Data Analysis*, 49(4), pp.1020–1038.
- Kujas, M. et al., 2005. Chromosome 1p loss: A favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Annals of Neurology*, 58, pp.322–326.
- Labussiere, M. et al., 2010. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology*, 74(23), pp.1886–1890.
- Laird, A.K., 1964. Dynamics of Tumor Growth. *British journal of cancer*, 13(1953), pp.490–502.
- Levin, N. et al., 2006. Progressive low-grade oligodendrogliomas: Response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression. *Cancer*, 106(March), pp.1759–1765.
- Lindstrom, M.L. & Bates, D.M., 1990. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics*, 46(3), pp.673–87.
- Lu, J.-F. et al., 2010. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for the time course of tumor shrinkage by motesanib in thyroid cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 66(6), pp.1151–8.
- Mandonnet, E. et al., 2003. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Annals of neurology*, 53(4), pp.524–8.
- Mason, W.P., Krol, G.S. & DeAngelis, L.M., 1996. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology*, 46, pp.203–207.
- Masunaga, S. et al., 1999. Potentially lethal damage repair by total and quiescent tumor cells following various DNA-damaging treatments. *Radiation medicine*, 17(4), pp.259–264.
- McGirt, M.J. et al., 2008. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*, 63(4), pp.700–707.
- Mould, D.R. & Upton, R.N., 2012. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 1(9), p.e6.
- Murray, J., 2002. *Mathematical Biology*. 3rd ed. New York, NY:Springer-Verlag,
- Myung, J.K. et al., 2012. IDH1 mutation of gliomas with long-term survival analysis. *Oncology Reports*, 28, pp.1639–1644.

- Oliva, C.R. et al., 2010. Acquisition of temozolomide chemoresistance in gliomas leads to remodeling of mitochondrial electron transport chain. *Journal of Biological Chemistry*, 285(51), pp.39759–39767.
- Ostermann, S. et al., 2004. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clinical Cancer Research*, 10(11), pp.3728–3736.
- Ostrom, Q.T. et al., 2014. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncology*, 16, pp.1–57. Available at: www.cbtrus.org.
- Pace, A. et al., 2003. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: Clinical benefits and radiological response. *Annals of Oncology*, 14, pp.1722–1726.
- Parsons, D.W. et al., 2008. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*, 321(5897), pp.1807–12.
- Della Pasqua, O.E., 2011. PKPD and Disease Modeling: Concepts and Applications to Oncology. In *Clinical Trial Simulations*. pp. 281–310.
- Pazdur, R., 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*, 13 Suppl 2(suppl 2), pp.19–21.
- Peck, C.C. et al., 1992. Opportunities for Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development. *Pharmaceutical Research*, 9(6), pp.826–833.
- Peyre, M. et al., 2010. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro-oncology*, 12(10), pp.1078–82.
- Pouratian, N. et al., 2007. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 82, pp.281–288.
- Prague, M. et al., 2012. Treatment Monitoring of HIV-Infected Patients based on Mechanistic Models. *Biometrics*, 68(3), pp.902–911.
- Prakasa Rao, B.L.S., 1999. *Statistical Inference for Diffusion Type Processes*,
- Quinn, J. a. et al., 2003. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(4), pp.646–651.
- Ratain, M.J. & Eckhardt, S.G., 2004. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(22), pp.4442–5.
- Recht, L.D., Lew, R. & Smith, T.W., 1992. Suspected low-grade glioma: Is deferring treatment safe? *Annals of Neurology*, 31, pp.431–436.
- Reifenberger, J. et al., 1994. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *The American journal of pathology*, 145(5), pp.1175–1190.
- Ribba, B. et al., 2014. A review of mixed-effects models of tumor growth and effects of anticancer drug treatment used in population analysis. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 3(November 2013), p.e113.

- Ribba, B. et al., 2012. A Tumor Growth Inhibition Model For Low-Grade Glioma Treated With Chemotherapy or Radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18(18), pp.5071–80.
- Ricard, D. et al., 2007. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Annals of neurology*, 61(5), pp.484–90.
- Ricard, D. et al., 2012. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, 379(9830), pp.1984–1996.
- Roos, W.P. et al., 2007. Apoptosis in malignant glioma cells triggered by the temozolomide-induced DNA lesion O6-methylguanine. *Oncogene*, 26(2), pp.186–197.
- Sanson, M. et al., 2009. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 27(25), pp.4150–4154.
- Sharma, M.R., Maitland, M.L. & Ratain, M.J., 2012. RECIST: no longer the sharpest tool in the oncology clinical trials toolbox---point. *Cancer research*, 72(20), pp.5145–9; discussion 5150.
- Shaw, E.G. et al., 2008. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: Radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *Journal of Clinical Oncology*, 26(15S), p.abstr 2006.
- Shaw, E.G. et al., 2012. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(25), pp.3065–70.
- Sheiner, L.B., 1997. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 61(3), pp.275–291.
- Sheiner, L.B. & Beal, S.L., 1981. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 9(4), pp.503–512.
- Sheiner, L.B., Rosenberg, B. & Marathe, V. V, 1977. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 5(5), pp.445–479.
- Smith, J.S. et al., 2008. Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 26(8), pp.1338–1345.
- Soffietti, R. et al., 2010. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 17(9), pp.1124–33.
- Sørensen, H., 2004. Parametric Observed Inference at Discrete for Diffusion Processes Points in Time : a Survey. *International Statistical Review*, 72(3), pp.337–354.
- Stein, A. et al., 2012. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial. *BMC Cancer*, 12(1), p.311.
- Sullivan, P.W. & Salmon, S.E., 1972. Kinetics of tumor growth and regression in IgG multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*, 51(July), pp.1697–1708.

- Swanson, K.R. et al., 2003. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1), pp.1–10.
- Swanson, K.R., Alvord, E.C. & Murray, J.D., 2002. Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors with homogeneous and heterogeneous drug delivery. *Acta biotheoretica*, 50(4), pp.223–37.
- Swanson, K.R., Jr, E.C.A. & Murray, J.D., 2002. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *British Journal of Cancer*, 86, pp.14–18.
- Swanson, K.R., Rostomily, R.C. & Alvord, E.C., 2007. A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle. *British journal of cancer*, 98(1), pp.113–9.
- Taal, W. et al., 2015. Treatment of large low-grade oligodendroglial tumors with upfront procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy with long follow-up: a retrospective cohort study with growth kinetics. *Journal of Neuro-Oncology*, 121, pp.365–372.
- Tentori, L., Lacal, P.M. & Graziani, G., 2013. Challenging resistance mechanisms to therapies for metastatic melanoma. *Trends in pharmacological sciences*, 34(12), pp.656–666.
- Tham, L.S. et al., 2008. A pharmacodynamic model for the time course of tumor shrinkage by gemcitabine + carboplatin in non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 14(13), pp.4213–4218.
- Tomasetti, C. & Levy, D., 2010. An elementary approach to modeling drug resistance in cancer. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 7(4), pp.905–918.
- Tosoni, A. et al., 2008. Temozolomide three weeks one and one week off as first line therapy for patients with recurrent of progressive low grade gliomas. *Neuro-oncology*, 89(2), pp.179–185.
- Viaccoz, A., Lekoubou, A. & Ducray, F., 2012. Chemotherapy in low-grade gliomas. *Current Opinion in Oncology*, 24(6), pp.694–701.
- Visser, S. aAG et al., 2014. Implementation of Quantitative and Systems Pharmacology in Large Pharma. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 3(October), p.e142.
- Wählby, U., Jonsson, E.N. & Karlsson, M.O., 2002. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *AAPS pharmSci*, 4(4), p.E27.
- Wallin, J.E., Friberg, L.E. & Karlsson, M.O., 2009. A tool for neutrophil guided dose adaptation in chemotherapy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 93, pp.283–291.
- Wang, Y. et al., 2009. Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid early decision making in clinical drug development. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 86(2), pp.167–74.
- Weller, M., 2010. Chemotherapy for low-grade gliomas: when? how? how long? *Neuro-oncology*, 12(10), p.1013.

- Wharton, S.. et al., 2001. Replicative Mcm2 protein as a novel proliferation marker in oligodendrogliomas and its relationship to Ki67 labelling index, histological grade and prognosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 27(4), pp.305–13.
- Wilbaux, M. et al., 2014. Prediction of tumour response induced by chemotherapy using modelling of CA-125 kinetics in recurrent ovarian cancer patients. *British journal of cancer*, 110(6), pp.1517–1524.

Résumé :

Les gliomes des bas-grade sont des tumeurs cérébrales lentement évolutives, affectant principalement les jeunes adultes, qui peuvent rester des années sans symptôme. Les patients peuvent être opérés, ou traités par radiothérapie ou chimiothérapie, avec deux thérapies possibles : le PCV et le témozolomide (TMZ).

Nous souhaitons montrer dans ces travaux de thèse que la modélisation mathématique, à travers l'approche de population, peut permettre l'amélioration des traitements en termes de durée et d'amplitude de décroissance pour les gliomes de bas-grade traités par chimiothérapie (PCV et TMZ).

Dans un premier temps, nous nous concentrons sur la possibilité de modifier le protocole d'administration du PCV, au niveau de la population, afin de prolonger la durée de décroissance tumorale. Nous concluons qu'espacer les cycles de traitement permet de repousser de manière significative le moment de recroissance de la tumeur.

Dans un second temps, nous étudions l'évolution des gliomes de bas-grade traités par TMZ. Sur la base des données de tailles tumorales de 77 patients, ainsi que d'informations génétiques, nous développons un modèle K-PD à effets mixtes permettant de décrire la dynamique tumorale avant, et suite au traitement. Nous évaluons ensuite les capacités du modèle à prédire la durée et l'amplitude de la réponse tumorale, à partir de mesures précoces de tailles de la tumeur ainsi que des informations génétiques. Ces prédictions pourraient être utilisées pour aider les cliniciens à déterminer si le traitement doit être prolongé ou non, pour un patient donné.

Enfin, nous nous intéressons plus particulièrement au phénomène de résistance au traitement par TMZ. A partir des mêmes données de tailles tumorales que précédemment, nous construisons un modèle PK-PD à effets mixtes décrivant l'apparition des cellules résistantes au sein de la tumeur. Ce modèle reproduit plus précisément l'évolution du TMZ dans l'organisme et son impact sur la tumeur. Il est utilisé pour optimiser le protocole thérapeutique au niveau individuel. A l'aide d'un algorithme d'optimisation, nous déterminons l'intervalle entre chaque cycle et la dose à administrer afin de prolonger la durée de décroissance tumorale tout en limitant l'émergence de résistance. Les protocoles ainsi optimisés sont évalués à l'aide d'une approche stochastique, permettant de tester la robustesse du modèle et de l'optimisation.

A travers les différents travaux de cette thèse, nous montrons l'utilité de la modélisation mathématique pour aider à l'amélioration des traitements chimiothérapiques pour les patients souffrant de gliomes de bas-grade. Nous croyons que ces résultats peuvent être transposés à d'autres types de cancers.

Abstract:

Low-grade gliomas are slow-growing brain tumors, mainly affecting young adults who may remain without any symptoms for years. Patients can undergo surgery, or receive radiotherapy or chemotherapy with two different treatments: PCV or temozolomide (TMZ).

In our different projects, we aim to show that mathematical modeling, and population approach, can allow to improve treatments, in terms of response duration and amplitude, for low-grade gliomas treated with chemotherapy (PCV and TMZ).

In a first part, we focus on the possibility to modify PCV administration protocol, on a population level, to prolong tumor decrease duration. We claim that prolonging time interval between cycles enables us to significantly postpone the time to tumor regrowth.

In a second part, we study the evolution of low-grade gliomas treated with TMZ. We analyze tumor size observations of 77 low-grade glioma patients, as well as genetic information, to develop a K-PD mixed-effects model describing tumor dynamics before and after treatment onset. We then evaluate model capacity to predict tumor response duration and amplitude, on the base of early tumor sizes and genetic information. These predictions could be used to help clinicians to determine if they should prolong the treatment or not, for a given patient.

In a last part, we more particularly focus on the phenomenon of resistance to TMZ. We build a PK-PD mixed-effects model describing the emergence of resistant tumor cells, using the same tumor size observations as previously. This model more accurately reproduces the evolution of TMZ in the body and its effect on the tumor. It is then used to optimize TMZ therapeutic protocol, on an individual level. Using an optimization algorithm, we determine the time interval between TMZ cycles, and the dose to administer, to prolong tumor decrease duration while limiting the emergence of resistance. The optimized protocols are evaluated with a stochastic approach, allowing to test the robustness of the model and the optimization.

Through these different projects, we show the utility of mathematical modeling to help to improve chemotherapy treatments of low-grade glioma patients. We believe that these results could be transposed to other types of cancers.